

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Pediatría



TESIS DOCTORAL

Secreción inadecuada de hormona antidiurética en niños

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Florencio Balboa de Paz

Madrid, 2015

Florencio Balboa de Paz

TP
1981
—
086



V-03-24796-4

SECRECION INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURETICA EN NIÑOS

Departamento de Pediatría
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1981



BIBLIOTECA

© Florencio Balboa de Paz
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1981
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-10211-1981

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado a poder realizar esta tesis.

Al Profesor D. Enrique Casado de Frías, Director de la misma, que, confiando en mí, me encauzó por este tema hace tiempo y me - brindó su ayuda y estímulo desinteresado en todo momento.

Al Profesor D. Aniceto Charro Salgado, Jefe del Servicio de - Metabolismo y Nutrición que puso a mi disposición su laboratorio.

Al Profesor D. Antonio García García y al Dr. D. Antonio Colla - do que me ayudaron como verdaderos amigos en el Análisis Estadístico.

A la Dra. Monserrat Puente Cueva que monto y puso en marcha la técnica de ADH y que me ayudó en tantos aspectos que desconocía para que funcionara correctamente y me dió su amistad. Y a Jesús Fernández por su valiosa colaboración.

A las Dras. Lourdes García, Gloria García, Milagros Marín y - Emilia Lara que me liberaron de trabajo asistencial en numerosas - ocasiones.

A las Srtas. Rufina Victoria, y Aurora Serrano que colaboraron eficazmente en la recogida de muestras.

A M^{re} Isabel Sánchez que la mecanografió y compuso a mi entera satisfacción.

Y finalmente, a todos los niños que citados como números en estas páginas, les he considerado siempre con afecto y me han enseñado que son maravillosos aún en el dolor.

INDICE

I N D I C E =====

I.- INTRODUCCION

	PAG
Introducción Histórica	1
1. Biosíntesis	5
2. Metabolismo	9
3. Neurofisinas	10
3.1. Neurofisina-Nicotina-Estimulada	11
3.2. Neurofisina-Estrógeno-Estimulada	12
4. Mecanismos de control de la liberación de la ADH...	14
4.1. Estímulo osmolar	14
4.2. Estímulo no-osmolar	16
4.2.1. Sistema de alta y baja presión	17
4.3. Estímulos psicógenos	21
5. Regulación renal del agua	22
5.1. Depuración osmolar	25
5.2. Depuración del agua libre	26
6. Papel fisiológico de la hormona antidiurética	27
7. Interacción con fármacos	34
8. Métodos de determinación de vasopresina	37
9. Valores plasmáticos de la hormona antidiurética ...	39
10. Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	42
10.1. Fisiopatología	43
10.2. Hiponatremia y pérdida de sodio	45
10.3. Hormona natriurética o tercer factor	48
10.4. Excreción del agua libre	50
10.5. Osmolaridad urinaria	51

	PAG
10.6. Compartimientos de los fluidos corporales	53
10.7. Adaptación protectora del cerebro a la intoxicación acuosa	53
10.8. Manifestaciones clínicas de la SIADH	55
10.9. Diagnóstico	56
10.10. Causas de SIADH	59
11. Tratamiento	78

II.- OBJETO E HIPOTESIS DEL TRABAJO

Objeto e hipótesis del trabajo	81
--------------------------------------	----

III.- MATERIAL Y METODOS

1. Material	84
1.A. Experiencias en sujetos normales	84
1.B. Experiencias en sujetos normales en ayunas	84
1.C. Experiencias en sujetos normales en ayunas y con es- tímulos	85
1.D. Experiencias en sujetos con SIADH	85
2. Métodos	96
2.1. RIA de la AVP	97
2.1.1. Objeto	97
2.1.2. Materiales	97
2.1.3. Método de marcaje de AVP: radioinmunoensayo	100
2.1.3.1. Marcaje de la hormona	100
2.1.3.2. Extracción de la ADH del suero	102
2.1.3.3. Procedimiento de radioinmunoensayo	103
2.1.4. Criterios de pureza de la hormona marcada	106
2.1.5. Cálculo de la actividad específica de marcaje	106

	PAG
2.1.6. Método de titulación de anticuerpo	106
2.1.7. Método de radioinmunoensayo	108
2.1.8. Curva standard	109
2.1.8.1. Sensibilidad	110
2.1.8.2. Reproducibilidad	111
2.1.8.3. Especificidad	112
2.2. Osmolaridad	113
2.2.1. Calibración	115
2.2.2. Material	118
2.2.3. Preparación	118
2.3. Otras determinaciones	120

IV.- RESULTADOS

1. . Montaje de la técnica	122
1.1. Resultados del montaje de la técnica de AVP	122
1.1.1. Marcaje de la hormona	122
1.1.2. Cálculo de la actividad específica	123
1.1.3. Duración de la actividad de la hormona marcada	123
1.1.4. Titulación de anticuerpos	124
1.1.5. Sensibilidad	124
1.1.6. Reproducibilidad	124
1.1.7. Curvas estandar	126
2. Aspectos fisiológicos de la AVP	128
2.1. Valores basales	128
2.2. Valores dinámicos	128
3. Aspectos patológicos de SIADH	130
3.1. SIADH	130
3.1.1. Tablas de balance	130
3.1.2. Ingesta de líquidos y volumen urinario	131
3.1.3. Ingesta de Na, excreción de Na y balance	132

3.1.4. Osmolaridad plasmática y urinaria. Na plasmático	132
3.1.5. Ingesta y excreción de Na y TcH_2O observada y máxima.	133
3.1.6. Agua libre y diuresis	133
3.1.7. Urea y aldosterona urinaria	135
3.1.8. Na plasmática y relación osmolar	135
3.1.9. Relación de la TcH_2O y la Cosm	136
3.1.10. Valores plasmáticos de AVP	136
3.1.11. Cálculo de correlaciones	136
3.2. Evolución de AVP durante el acto operatorio	140

V.- DISCUSION

1. Técnica	143
1.1. Introducción	143
1.2. RIA de la AVP.....	143
2. Aspectos fisiológicos de la AVP	147
2.1. Valores basales	147
2.2. Test de exploración funcional.....	147
3. Aspectos patológicos de la SIADH	149
3.1. Balance general	149
3.2. Natriuresis, TcH_2O , Aldosterona	149
3.3. Hiponatremia	152
3.4. Na plasmática y relación osmolar	153
3.5. Relación de la TcH_2O y la Cosm	154
3.6. Valores plasmáticos de AVP en la SIADH	155
3.7. Valores plasmáticos durante el acto operatorio	156

VI.- CONCLUSIONES

Conclusiones	159
--------------------	-----

PAG

VII.- BIBLIOGRAFIA

Bibliografia	163
--------------------	-----

ABREVIATURAS

A B R E V I A T U R A S =====

A.D.H.	=	Hormona Antidiurética
A.V.P.	=	Arginina-Vasopresina
c.p.m.	=	Cuentas por minuto
dl.	=	Decilitro
D.S.	=	Desviación estandar
mEq/l.	=	Milliequivalentes por litro
mOsm/Kg.	=	Milliosmoles por kilogramo
pg/ml.	=	Picogramos por mililitro
S.E.M.	=	Error estandar de la media
S.I.A.D.H.	=	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Uci.	=	Microcurios
Ug/ml.	=	Microgramos por mililitro
\bar{X}	=	Media

INTRODUCCION

INTRODUCCION HISTORICA

Desde la descripción princeps por Galeno de la hipófisis cerebral poco se ha conocido de su anatomía hasta el advenimiento del microscopio que permitió a Rathké en el año 1838 (157) la descripción de su desarrollo embriológico. Su trabajo demostró que la hipófisis derivaba en dos esbozos, el primero, una invaginación dorsal ectodérmica del estomodeo, inmediatamente por delante de la membrana buco-faríngea que constituye una bolsa, denominada, en su honor, bolsa de Rathké, que dará origen a la adenohipófisis. El segundo esbozo es una prolongación descendente del suelo del diencéfalo, llamado el infundíbulo, que constituirá el tallo o podeduculo y la pars nervosa o lóbulo posterior de la hipófisis o neurohipófisis.

El primer avance en la comprensión de la función del lóbulo posterior fue el hallazgo por Oliver y Schaffer en el año 1895 -- (144) de actividad vasopresora en extractos hipofisarios. El principio presor se localizó en el lóbulo posterior (90), no encontrándose tal actividad en otras áreas del sistema nervioso central -- (179). Magnus y Schaffer en el año 1901 (117) demostraron que la administración intravenosa de extractos del lóbulo posterior a animales anestesiados producía una reducción transitoria en el flujo de orina seguido de diuresis. Esto derivó a la clásica observación de Frank (65) de que el defecto primario en la diabetes insípida residía en el lóbulo posterior de la glándula pituitaria, y que él atribuyó erróneamente a un exceso de producción de un principio -- diurético.

Farmi (56) y Von del Velden (210) en el año 1913 mostraron - que la inyección subcutánea de extractos del lóbulo posterior de la hipófisis en animales no anestesiados producían un efecto anti diurético. Tal efecto se producía en un riñón de perro aislado - perfundido por una preparación corazón-pulmón cuando se incluía - la cabeza del perro en la circulación (198). Asimismo, Verney en- 1926 (209) al quitar la glándula pituitaria de la cabeza observó- que fracasaba el mecanismo de concentración urinaria y Molitor y Pick (130) que la lesión renal a animales intactos conducía a la pérdida del efecto antidiurético. Todos estos estudios y otros - llevaron a la correcta interpretación de la neurohipófisis en la diabetes insípida y al uso de extractos hipofisarios en su trata- miento (91).

En el año 1906 Dale (35) observó que los extractos hipofisa- rios del lóbulo posterior producían contracciones uterinas y so- bre la base de estudios químicos surgió que el principio activo era un polipéptido. Este descubrimiento fue rápidamente aplicado- a la práctica clínica. (17).

Ott y Scott (148) en el año 1910 descubrieron el efecto de - los extractos del lóbulo posterior sobre la eyección de leche. - Abel (1) en el año 1924 sugirió que toda la actividad de la neuro hipófisis era debida a un principio específico, dado que no había cambios en la relación actividad presora a oxitócica y a la acti- vidad diurética en extractos bovinos del lóbulo posterior a pesar

de múltiples purificaciones y no obstante haber logrado separar - Dudley en el año 1919 (49) el componente oxitócico del vasopresor. Este problema fue investigado posteriormente por medio de estudios de ultracentrifugación en extractos no tratados del lóbulo - posterior, viéndose que el principio oxitócico y el presor existían ya como una gran molécula única o dos separadas, con iguales propiedades de sedimentación (166).

El aislamiento de una gran molécula única fue hecho por Van Dyke y col.(207), en el año 1942. Esta gran proteína tenía una razón oxitócica a presora de 1:1. Las acciones oxitóticas y presoras de esta "proteína de Van Dyke" eran debidas a la oxitocina y a la vasopresina que podían separarse del complejo protéico, denominado neurofisina, por diálisis contra ácido diluido, precipitación con ácido tricloroacético y electroforesis, pero no por diálisis contra agua o ultracentrifugación (2). El complejo protéico se denominó neurofisina.

La purificación posterior de estos principios se realizó por diversos autores como Potts y Gallanher (154), Livermore y Du - Vigneaud (114) estudiando la secuencia de aminoácidos de la oxitocina y vasopresina y finalmente la síntesis de la vasopresina por Du Vigneaud (47). Esta proeza constituye una piedra básica en la endocrinología porque por primera vez se sintetizaba una hormona péptida biológicamente activa.

Los estudios anatómicos y fisiológicos fueron paralelos a -
estos estudios químicos. En el año 1911 Ramón y Cajal (26) anotó
que la fibras nerviosas en el lóbulo posterior tenían su origen-
en células situadas detrás del quiasma óptico. Este descubrimien-
to de Cajal cobra su verdadera dimensión si se piensa que fué es-
crito muchos años antes de que apareciera el concepto de neurose-
creción. Hayward y Smith en el año 1962 (84') describen importan-
tes fibras nerviosas que desde el sistema límbico rinencefálico
y desde los núcleos septales van al hipotálamo anterior, que am-
plían el conocimiento anatómico de la neurosecreción central.

El papel del constituyente mayor protéico de la neurohipófi-
sis, las neurofisinas, es actualmente desconocido. Se han aisla-
do diferentes neurofisinas de la hipófisis del cerdo y de la va--
ca. Los estudios de la oxitocina y la vasopresina han mostrado -
que pueden unirse a las neurofisinas (71) y que estas pueden ac-
tuar como proteínas vehiculadoras para el transporte y almacena-
je de estas dos hormonas. Hay evidencia de que la oxitocina pue--
de almacenarse con neurofisina I y que la vasopresina puede ha--
cerlo con la neurofisina II (40).

1.- BIOSINTESIS

El concepto de neurosecreción fué confirmado por Sachs al in fundir cisteína marcada en el tercer ventrículo de perros anestesiados y comprobar que se incorporaba a los neuropéptidos hipofisarios (174). Este trabajo también confirmaba que los péptidos de la neurohipófisis se formaban como parte de una gran molécula y se separaban al liberarse de los ribosomas.

Los hechos básicos conocidos actualmente son los siguientes:

- 1º. Las fibras hipotálamo-hipofisarias consisten en neuronas cuyos cuerpos celulares yacen en el hipotálamo anterior y cuyos axones, formando el tracto hipotálamo-hipofisario, terminan en la neurohipófisis. Estos axones no sinapsan con terminaciones nerviosas ni con otros elementos celulares sino que terminan en unas protuberancias que descansan sobre los capilares.
- 2º. El hecho morfológico más característico de estas neuronas es que su axoplasma contiene unos gránulos densos de 0.1 a 0.3 de diámetro. Los agregados de los gránulos dan reacciones de tinción características y como parece que existe una buena correlación entre la intensidad de tinción y el estado de hidratación del animal, o a veces, el contenido hormonal de la hipófisis, estos agregados se han denominado material neurosecretorio. El término "gránulos neurosecretorios" se reserva para particu--

las elementales de 0.1 a 0.3 de diámetro, que contienen los polipéptidos hormonales, oxitocina y vasopresina, unidas a una proteína transportadora.

- 3º. Los estudios morfológicos del tracto infundibular sugieren un movimiento próximo-distal de los gránulos neurosecretorios.
- 4º. Estos estudios fisiológicos y anatómicos forman la base del concepto de neurosecreción, que consiste en la síntesis de las hormonas en los gránulos neurosecretorios en el perikarión, su transporte axonal dentro de los gránulos y su depósito en la neurohipófisis, siendo liberadas por exocitosis tras estímulos adecuados.
- 5º. La evolución en la escala filogenética de los primitivos-neuropéptidos hipofisarios ha dado origen a una diferenciación final en los mamíferos de dos hormonas con funciones específicas diferentes (8, 175, 176, 177, 178 215). - Como dice Vincent du Vigneaud en su Dohme Lecture: "En el curso del tiempo la Naturaleza ha contribuido a hacer modificaciones de las hormonas (neuropéptidos) que aparecieron precozmente en la escala evolutiva. Se podría decir que la Naturaleza ha estado tratando con la síntesis de análogos, largo tiempo antes de que nosotros y otros intentáramos hacerlo en el laboratorio" (48).

Estas dos hormonas, vasopresina y oxitocina, se sintetizan - en el nucleo-supraóptico (NSO) y paraventricular (NPV). La hipótesis de una neurona una hormona se acepta como verdadera, pero no se sabe con certeza si la vasopresina se sintetiza en el NSO y la oxitocina en el NPV, o más bien, y esto parece más verosímil, las dos hormonas se sintetizan en ambos, existiendo dos grupos de neuronas en cada núcleo (69, 105, 222).

Tras la síntesis hormonal son transportadoras por los axones en los gránulos por las neurofisinas específicas. Los gránulos -- descienden a una velocidad de 1-3 mm/h. (93). En el sistema neurosecretorio existen dos diferentes gránulos, uno para la oxitocina y otro para la vasopresina (105).

Estas dos hormonas parece que se liberan independientemente, pues las vías de estimulación para su liberación son independientes (105). Sin embargo existe controversia sobre la secreción y - liberación separada de ambas. Durante la lactación existe una notable liberación de oxitocina, así como disminución del flujo urinario, y si bien ésta podría representar actividad antidiurética que se encuentra en pequeñas cantidades incluso en la oxitocina - sintética (223), parece que es debida a la simultánea liberación de hormona antidiurética. Esto apoya la hipótesis de que la oxitocina y vasopresina no se liberan de modo independiente (89, 180).

La liberación hormonal se realiza por exocitosis. Los gránulos neurosecretorios se fusionan con el plasmalema del axon y -- arrojan su contenido en los capilares. La membrana del gránulo es entonces recapturada por micropinocitosis (46).

2.- METABOLISMO

La ADH, en sangre, está confinada al plasma y va en forma libre. La inactivación plasmática es despreciable, excepto en mujeres embarazadas (107). La ADH desaparece rápidamente de la circulación, con una vida media de 4 a 20 minutos. El clearance renal es del 60-70% del total y el clearance hepático es del 20-30%. La mayor parte se excreta por el riñón, lo que explica las concentraciones tan altas que se encuentran en la orina comparada con el plasma (34, 67, 107). Tan solo el 10% de la ADH se excreta por la orina como hormona activa. La inactivación renal es debida a enzimas inactivantes localizados en los túbulos distales y en la zona papilar renal.

El plasma de embarazadas contiene una enzima, la vasopresina, capaz de romper el péptido entre los aminoácidos 1 y 2 de la ADH y de la oxitocina, que explica el empeoramiento de la diabetes insípida central durante el embarazo (168). El significado de esta enzima es desconocido pero probablemente juega un papel menor en el clearance de las hormonas neurohipofisarias.

3.- NEUROFISINAS

El complejo hormona-proteína (neurofisina) o proteína de Van Dyke constituye la forma mayor de almacenaje de las hormonas neurohipofisarias (71). Las neurofisinas constituyen el tercer factor secretorio de la neurohipófisis, sintetizándose al mismo tiempo que las hormonas y proviniendo las tres, quizás, de una prohormona común (164). Una vez sintetizadas, las neurofisinas y las hormonas se acumulan en los gránulos neurosecretorios, donde se mantienen juntas por unión no-covalente. Cuando las hormonas se liberan por ciertos estímulos, se descargan con las neurofisinas, pudiendo detectarse en sangre periférica. Su medida constituye un nuevo índice de actividad neurosecretora del lóbulo posterior.

Las neurofisinas no tienen acción biológica conocida. La presencia del complejo hormona-neurofisina puede servir para impedir la difusión de las pequeñas hormonas polipeptídicas de los gránulos, así como es posible que jueguen algún papel en la liberación hormonal (57).

Las observaciones de Reinharz y Vallotton (159) sugieren la posibilidad de que las neurofisinas-neuropéptidos pueden ser también sintetizadas o almacenadas en la glándula pineal. Esto refuerza el papel de la pineal (y quizás de los órganos circunventriculares) como órgano endocrino y como hipotético regulador del mecanismo de la sed.

Parécen existir datos evidentes en la especie bovina (110, - 232) que indican la existencia de dos neurofisinas, la I asociada a la oxitocina y la II a la vasopresina. En la raza humana se han logrado separar por movilidad electroforética diversos péptidos - neurohipofisarios, hablándose por algunos autores de neurofisina-I, II, III y IV. Esto puede que no se corresponda con la realidad. Robinson (164), con antisueros de conejo, detecta solo dos neurofisinas entre varios péptidos neurohipofisarios: una neurofisina-que está elevada despues de fumar y la denomina neurofisina nicotino-estimulada (NSN) y otra que se incrementa en plasma trás la-administración de estrógenos y que denomina neurofisina-estrógeno-estimulada (ESN).

3.1.- NEUROFISINA-NICOTINO-ESTIMULADA

La inhalación nicotínica se acepta como un estímulo para la liberación de ADH en el hombre y parece existir una correlación entre la liberación de ADH y la NSN. A veces pueden haber discordancias, existiendo valores altos de ADH y - no detectables de NSN. Como se acepta que, la exocitosis es el mecanismo principal de liberación hormonal neurohipofisaria, pudiera ocurrir que la fluctuaciones fisiológicas de la NSN estuvieran por debajo del límite a que puedan ser detectadas hoy día.

En la diabetes insípida central, la ausencia de vasopre

sina se acompaña probablemente de ausencia de NSN, como parece que sucede en las ratas Brattleboro, que carecen de vasopresina por una mutación genética (205).

En la SIADH, la NSN está en general elevada, pero en algunos casos su valor es normal o indetectable. La significación de esto es incierta. Hamilton y col. (82) han detectado neurofisininas en extractos de tumores de pacientes con SIADH y han sugerido que la síntesis de neurofisininas es necesaria para la producción ectópica de ADH, debido a que las hormonas ectópicas son producidas por la pérdida de los mecanismos genéticos normales de represión, presentes en todas las células, y por tanto, si las células tumorales imitan a las neuronas hipotalámicas deben elaborar neurofisisina y vasopresina simultáneamente. Sin embargo, la neurofisisina plásmatica en pacientes con producción ectópica de ADH no proviene necesariamente del tumor y además algunas células tumorales tienen capacidad para sintetizar vasopresina sin síntesis simultánea de neurofisisina. Los datos disponibles indican que la presencia de NSN o su ausencia no confirma o niega respectivamente el diagnóstico de SIADH (53).

3.2.- NEUROFISINA-ESTROGENO-ESTIMULADA

La primera descripción de neurofisisina en el plasma fue el informe de Legros y col. (110) que encontraron neurofisisina en el plasma de embarazadas y posteriormente se ha compro

bado por otros. Este hecho es debido a los altos niveles de estrógenos durante el embarazo, ocurre de modo similar en mu jeres que toman anticonceptivos orales y en varones a los - que se les da estrógenos.

La NES es distinta de la NSN y la base fisiológica de la res puesta hipofisaria a los estrógenos permanece sin aclarar.

En los pacientes con SIADH, el hallazgo más usual es una ele vación de la NSN, y un porcentaje pequeño de estos tienen - elevada la NES. En los pacientes con diabetes insípida, la - NSN está en general ausente pero la ESN puede encontrarse - elevada.

La relación de la ESN con la oxitocina parece cierta en ani- males, pero en humanos no está completamente aclarada. En el cerebro humano hay evidencia anatómica para apoyar la asocia ción entre la ESN y la oxitocina, pues usando antisueros ESN y de oxitocina para teñir el hipotálamo, se tiñen iguales -- áreas del núcleo supraóptico y paraventricular y la NSN tiñe áreas iguales que la vasopresina (164).

Actualmente las neurofisinas son un campo nuevo para expli-- car la función de la neurohipófisis, pero los métodos son - todavía poco sensibles para valorar o detectar la variación- de unos pocos picogramos.

4.- MECANISMOS DE CONTROL DE LA LIBERACION DE LA ADH

Los estímulos mayores que controlan la liberación de la vasopresina son:

- 1º. Los cambios de la osmolalidad plasmática (estímulo osmolar).
- 2º. Las alteraciones en el volumen circulante (estímulo no-osmolar).
- 3º. Los estímulos psicógenos (estímulo directo).

El eje hipotálamo-neurohipófisis funciona como una neurona -convencional. Impulsos eléctricos que se originan en el hipotálamo resultan en una despolarización de la porción terminal de la neurona y consiguiente liberación hormonal (66).

4.1.- ESTIMULO OSMOLAR

En circunstancias fisiológicas usuales este es el estímulo más importante, tanto para su secreción como para su inhibición, de modo que el aumento de la osmolaridad plasmática y/o de los fluidos corporales originan un incremento de su secreción y viceversa la disminución.

Los osmorreceptores, que median la respuesta osmolar, están localizados en el hipotálamo, en el núcleo supraóptico.

Traducen los cambios de la osmolaridad plasmática en descargas eléctricas que al transmitirse a las células de los núcleos que contienen ADH afectan a la velocidad de secreción. Este mecanismo es exquisitamente sensible a cambios en la osmolaridad plasmática. Un incremento del 2% en la presión osmótica es suficiente para inhibir la diuresis acuosa. Parece que los osmorreceptores son tónicamente activos, excepto quizás durante breves períodos de tiempo después de la ingestión de grandes volúmenes de líquidos (188, 210, 229).

Recientemente se ha puesto en duda la teoría de los osmorreceptores, pues experimentos en cabras (145) indican que ni los cambios en la osmolaridad plasmática como tales, ni diferentes velocidades de penetración de solutos a través de la barrera sangre-cerebro como efectivamente varios estímulos producidos en sangre causan liberación de ADH o producen sed. Una alternativa posible a los osmorreceptores pueden ser receptores próximos al tercer ventrículo cerebral que se influencian por la concentración de sodio del líquido cefalorraquídeo (171).

Paradójicamente el concepto de osmorreceptores elimina en sentido estricto la distinción entre el control del balance del agua "osmótico" y de "volumen", dado que la teoría de los osmorreceptores fue pensada para monitorizar el volumen de fluido intracelular. Sin embargo, la teoría de los recep-

tores yuxtaventriculares, sensibles al sodio, permite distinguir el mecanismo influenciado por la composición de solutos de los flúidos corporales, por un lado, y la regulación de - volúmen, por otro. La disminución de la concentración de sodio del LCR induce diuresis acuosa en cabras normovolémicas, no deshidratadas, y el aumento de la concentración de sodio en el LCR produce antidiuresis. Estos estudios indican también que la disminución del Na del LCR o su aumento afectan a la excreción renal del sodio. lo que apoya el punto de vista de que los receptores yuxtaventriculares sensibles al Na participan en el control homeostático de él. Y como la disminución del Na del LCR causa elevación de la renina plasmática, se cree que el sistema renina-angiotensina está bajo control de un mecanismo cerebral sensible al sodio (146).

4.2.- ESTIMULO NO-OSMOLAR

Cambios en el volúmen de sangre sin cambios concomitantes en la osmolaridad pueden afectar a la liberación de ADH, pues existen "zonas críticas" en el árbol circulatorio que controlan el volúmen vascular a través de "receptores de volúmen intratorácicos", tanto en el sistema de alta como de baja presión (92, 182, 187). Estos receptores responden a la tensión de la pared del órgano que los alberga, en vez de ser sensibles a las variaciones del volúmen "per se". Los impulsos aferentes desde estos receptores caminan a través del

vago, nervios glossofaríngeos y aórticos hasta el diencéfalo-
(92, 230).

4.2.1.- SISTEMA DE ALTA Y BAJA PRESION

Existen receptores de presión (barorreceptores) a nivel del seno carotideo y del arco aórtico, que controlan la liberación de ADH, de modo que la disminución de la presión en ellos estimula la liberación de ADH. El estímulo más potente del sistema de alta presión son las hemorragias (189). Así en perros, una hemorragia de 8 ml/Kg provoca un aumento al doble de la ADH (190).

El sistema de baja presión está localizado en los atrios, pero con función distinta el derecho del izquierdo. El atrio derecho contiene receptores de estiramiento que al ser estimulados, causan una disminución de la secreción de renina. El atrio izquierdo y las venas pulmonares tienen también receptores de estiramiento (fibras atriales B de Paintal) que al ser estimuladas, originan una disminución de la secreción de ADH, produciendo una diuresis acuosa (22, 88, 188). Este reflejo camina a través de impulsos aferentes conducidos por el vago.

En casi todas las situaciones o estados fisiológicos, los receptores de alta y baja presión así como los osmorreceptores actúan en el mismo sentido y dirección.

Trabajos recientes han clarificado la importancia relativa de los mecanismos de control osmolar y de los mecanismos mediados por volumen. Dunn y col. (51) han demostrado que cuando a las ratas se les inyecta suero salino hipertónico, solo se requiere un aumento del 1% en la osmolaridad plasmática para que se incrementen los niveles de ADH plasmáticos, pero se requiere una disminución del 8% en el volumen sanguíneo para que el mecanismo mediado por volumen produzca igual estímulo. Experimentos similares en el hombre han confirmado que el mecanismo osmolar de liberación de ADH es el control más importante de los niveles de ADH. Se demuestra esto en pacientes con hipernatremia esencial. Estos tienen el mecanismo de regulación de ADH mediado por volumen. La infusión de suero salino hipertónico no produce liberación de vasopresina, pero la privación de líquidos libera ADH cuando tienen una disminución del 15% en el volumen sanguíneo (37).

Las respuestas de ADH a cambios del volumen --
(contracción del volumen plasmático y/o del espacio -

extracelular) ocurren en situaciones de emergencia -
(135), cuando la necesidad de preservar el volúmen -
plasmático y el espacio extracelular, deja a un lado -
la osmolaridad, efecto que incrementa la supervivencia
potencial del organismo. Pero en condiciones fisiológi-
cas normales, la secreción de ADH parece estar influen-
ciada predominantemente por el mecanismo osmolar. (72)

Parece claro que el receptor atrial izquierdo-
es el receptor de volúmen primario y los barorrecepto-
res del seno carotídeo y del seno aórtico sirven como-
receptores secundarios, requeridos para conservar agua
en circunstancias de depleción severa de volúmen (67).

Se ha sugerido una interrelación entre la vaso-
presina y la secreción de cortisol, pues se han encon-
trado valores elevados de ADH plasmáticos en pacientes
con insuficiencia adrenal. El papel de la vasopresina-
en la insuficiencia adrenal ha sido ampliamente debati-
do. Los pacientes con enfermedad de Addison tienen in-
capacidad para excretar el agua y los animales adrena-
lectomizados tienen igual anomalía (78).

Algunos investigadores han encontrado que estos
valores elevados no se normalizan por el remplazamien-
to de volúmen (43), mientras otros han sugerido que es

ta elevación es debida simplemente a deshidratación -- (98) y que los gluco y mineralocorticoides restauran -- por completo la diuresis acuosa, inhibiendo la secre-- ción de ADH (3, 98).

La disminución en el volúmen sanguíneo no solo deriva a un aumento de la ADH plasmática, sino que tam-- bién activa el sistema renina-angiotensina. La infu--- sión de angiotensina II en perros produce un aumento -- en los niveles de ADH plasmáticos (18) y lo mismo se -- produce si se infunde en el sistema ventricular (139). Puede existir un feedback entre el riñon y el hipotála-- mo, de modo que los niveles fisiológicos de ADH pueden inhibir la liberación de renina (201). En el hombre, -- las variaciones en la distribución del volúmen sangui-- neo debidos a cambios de posición alteran en igual di-- rección a la renina y la ADH plasmática (184). Los Ha-- llazgos de Bonjour y Malvin (18) parecen demostrar que el sistema renina-angiotensina juegan un papel impor-- tante en el balance del agua por su acción directa so-- bre la ADH. Si esto es correcto, la aldosterona y la -- ADH que afectan a la reabsorción tubular del sodio y -- del agua respectivamente, son controladas en parte por la secreción de renina.

4.3.- ESTIMULOS PSICOGENOS

El tercer mecanismo de liberación de ADH son los estímulos psicógenos. Estímulos que surgen periféricamente o de vías ascendentes en médula, sistema reticular, puente, cerebro medio (a través del sistema periventricular de Schütz y del sistema de los pedúnculos mamilares), del sistema límbico o del cortex cerebral aumentan o disminuyen la secreción de la hormona antidiurética (128). Así los estímulos nociceptivos, como el dolor, producen antidiuresis y este efecto desaparece tras la extirpación de la neurohipófisis. Esta vía-nociceptiva parece que camina a través del nervio ulnar --- (127). Otro tipo de estímulos como el miedo o la aprehensión pueden afectar a la liberación de ADH. Los agentes narcóticos como la morfina inhiben la liberación de ADH, en respuesta a estimulación ulnar pero no por estimulación central vagal, pudiendo actuar a nivel rostral del cerebro medio. (127)

Actualmente estos estímulos psicogénicos necesitan ser revisados a la luz de los conocimientos sobre los efectores adrenérgicos que intervienen en su liberación o inhibición - (97).

5.- REGULACION RENAL DEL AGUA .

El primer paso en la formación de orina es la filtración glomerular que se realiza merced a la presión hidrostática en los capilares glomerulares, la cual debe vencer a la presión oncótica - de las proteínas plasmáticas, a la presión de la cápsula de Bowman y a la presión intratubular. La presión hidrostática es el factor más importante en la regulación de la filtración glomerular, la cual está bajo control del tono vasomotor de las arteriolas aferentes y eferentes. En condiciones normales se filtran por los glomérulos alrededor de 100 l/m²/día, reabsorbiéndose en los túbulos el 99% de este volumen.

Durante el paso del líquido filtrado por los túbulos proximales se realiza la reabsorción del agua llamada obligatoria, ya que se lleva a cabo independientemente del estado de hidratación del sujeto y representa el 66% del filtrado total. Esta primera reabsorción se hace en forma isosmótica con el plasma, es decir, se reabsorben en proporciones iguales el sodio, el agua, el bicarbonato y el cloro (219).

Al final de la porción gruesa de la rama descendente del asa de Henle se ha reabsorbido el 80% del líquido filtrado, que junto con los iones son extraídos del intersticio por la sangre que perfunde los capilares corticales. En la porción descendente del asa delgada continua reabsorbiéndose agua, pero ahora hay una entrada de sodio del espacio intersticial hacia el líquido tubular, lo cual unido a la salida del agua, hace que el líquido aumente pro-

gresivamente su concentración de solutos hasta alcanzar un máximo de 1200 mOsm/Kg. al llegar a la papila renal.

En la porción ascendente del asa de Henle, que es impermeable al agua, es extraído el sodio de forma activa del líquido tubular con lo que la concentración de solutos disminuye nuevamente hasta llegar a ser hipoosmótico al inicio del tubo contorneado distal. A este proceso se le denomina "mecanismo de multiplicación de contracorriente". La acción de este mecanismo depende de que haya una hipertonicidad adecuada en la médula renal, y a su vez, la hipertonicidad, que está dada por la concentración de sodio u urea en la médula, depende de la cantidad de sodio extraído en la rama ascendente del asa de Henle por unidad de tiempo del gradiente contra el que es extraído y de la longitud de las asas que efectúan el mecanismo de contracorriente. Cuanto más largas y delgadas sean las asas de Henle mayor capacidad de concentración existirá y cuanto más lento sea el flujo también será mayor la capacidad de concentración.

El mecanismo de multiplicación tiene su sustrato anatómico en la configuración en horquilla de la rama ascendente y descendente del asa medular, la cual es capaz por si sola de lograr cambios en la osmolaridad que van de 300 a 1200 mOsm/l. El otro proceso que complementa el sistema es el mecanismo multiplicador de contracorriente y tiene su sustrato anatómico en los vasa recta que acompañan a las asas de Henle. Los vasa recta, de modo pasivo,

permiten el mantenimiento del gradiente de concentración creado - por el mecanismo multiplicador, disminuyendo la velocidad de disi pación de dicho gradiente merced al flujo sanguíneo lento que -- existe en los vasa recta y al intercambio pasivo de agua y sodio, con lo que disminuye el trabajo que debe efectuar el mecanismo - multiplicador extrayendo sodio para mantener una concentración in tersticial adecuada y reduce la pérdida excesiva de solutos de la médula y la papila renal (16).

Estos mecanismos hacen que el líquido que alcanza los túbu-- los distales sea hipotónico en relación al intersticio cortical. A este nivel se reabsorbe nuevamente agua y sodio y de un 15% de la carga filtrada que llega al túbulo distal hay una reducción a un 5%.

Dependiendo del estado de hidratación del sujeto, la hormona antidiurética estará elevada o descendida, lo que hace que se reabsorba o no esta cantidad de agua filtrada en los tubos distales y colectores, al ser impermeables al agua en ausencia de ADH.

La orina puede eliminarse en forma hipotónica, sisotónica o hipertónica y para aclarar su significación en términos de su relación de agua a solutos es preciso recurrir al concepto de depuración osmolar.

5.1.- DEPURACION OSMOLAR

Depuración o clearance de cualquier sustancia es el volúmen de plasma (en ml.) que deben filtrarse para ser liberados de esa sustancia en la unidad de tiempo (minuto).

En condiciones normales se requiere cierta cantidad de agua para excretar los materiales de desecho provenientes. - del metabolismo orgánico, al no poder ser eliminados en forma semisólida por vía renal. La depuración osmolar se define como los mililitros de plasma filtrados por minuto libres de solutos osmóticamente activos. Los consituyentes osmóticamente activos de la orina son el sodio, el cloro y la urea fundamentalmente. Se calcula del modo siguiente:

$$C_{osm} = U_{osm} \times V / P_{osm}$$

$$C_{osmolar} (ml/m) = U_{osm} (mOsm/m) \times V (ml/m) / P_{osm} (mOsm/ml) -$$

5.2.- DEPURACION DEL AGUA LIBRE

"Agua libre" es agua sin solutos, o sea, en una orina-hipotónica, el volúmen que sobra en exceso de la depuración-osmolar. La depuración del agua libre (C_{H_2O}) se calcula:

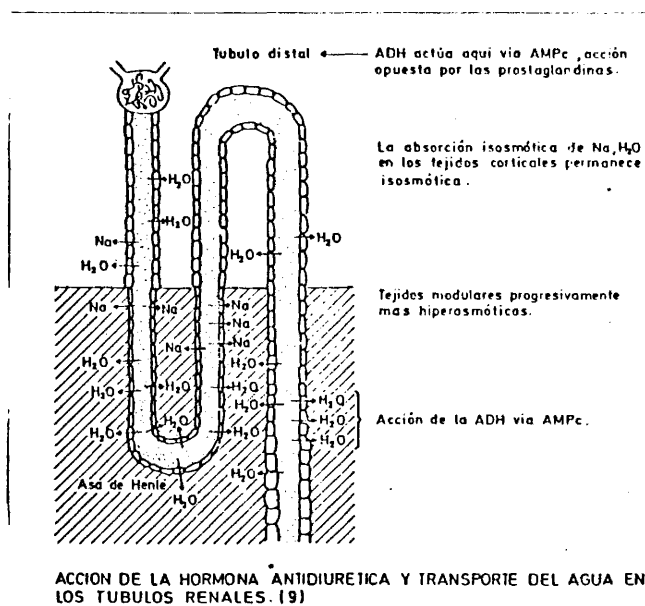
$$C_{H_2O} = V - C_{osm}$$

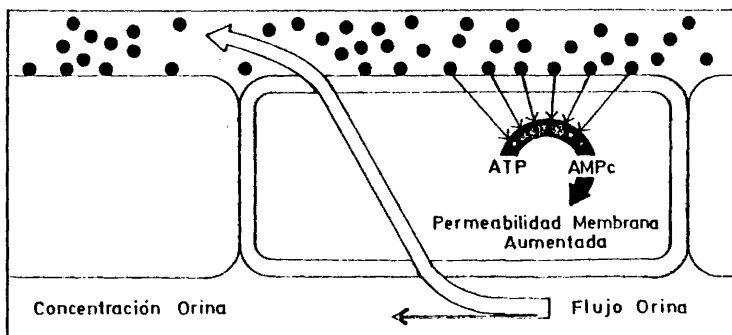
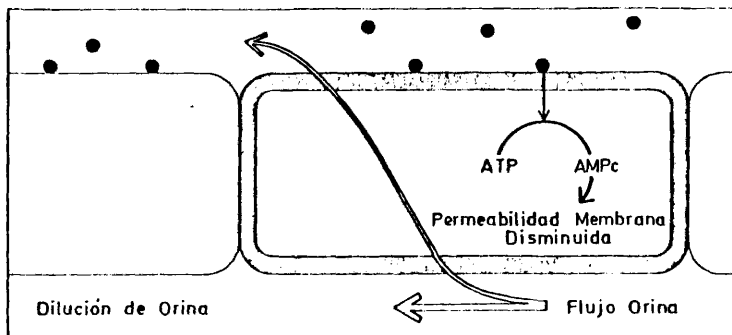
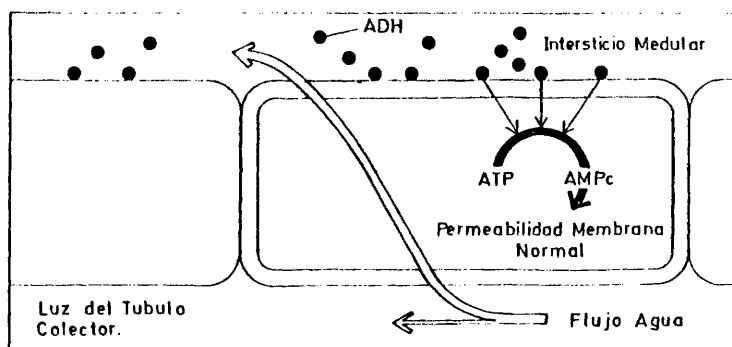
Durante la diuresis acuosa, la depuración del agua libre da un valor positivo, removiendo el organismo, por vía - de esta orina hipotónica, agua pura sin solutos. Si existe - restricción de líquidos, la depuración del agua libre tiene - un valor negativo, o sea, que el agua libre es reabsorbida, - no excretada, permitiendo ahorrar agua libre al organismo pa - ra diluir los líquidos corporales. Este valor negativo de la depuración de agua libre equivale al agua reabsorbida en la - porción tubular final por lo que se denomina agua de reabsor - ción final (T_{H_2O}), y se expresa en números positivos. Repre - senta el volumen de agua que falta a la orina para eliminar - los solutos en forma isosmolar, ya que es la diferencia en - tre el clearance de agua libre y el aclaramiento osmolar. Es - ta agua libre es la que está bajo control de la ADH, permi - tiendo al organismo reabsorber e eliminar agua para regular - la osmolaridad de los fluidos corporales. Con una actividad - antidiurética máxima se produce una orina concentrada de apro - ximadamente 1200 mOsm/l. La sensibilidad renal a la ADH es - proporcional a la capacidad de concentración que varía de - unas especies a otras (206).

6.- PAPEL FISIOLÓGICO DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA

El papel fisiológico mayor de la ADH es su capacidad de producir antidiuresis mediante la reabsorción de agua en los tubos - distales y colectores. Esto evita que bajo condiciones habituales, la carga acuosa que alcanza la parte distal de la nefrona sea eliminada, reabsorbiéndose la cantidad de agua necesaria para lograr un balance hídrico adecuado.

La ADH (figura) incrementa la permeabilidad del paso de - agua a través del apex de las células tubulares y permite al fluido hipertónico en el túbulo distal equilibrarse con el fluído --

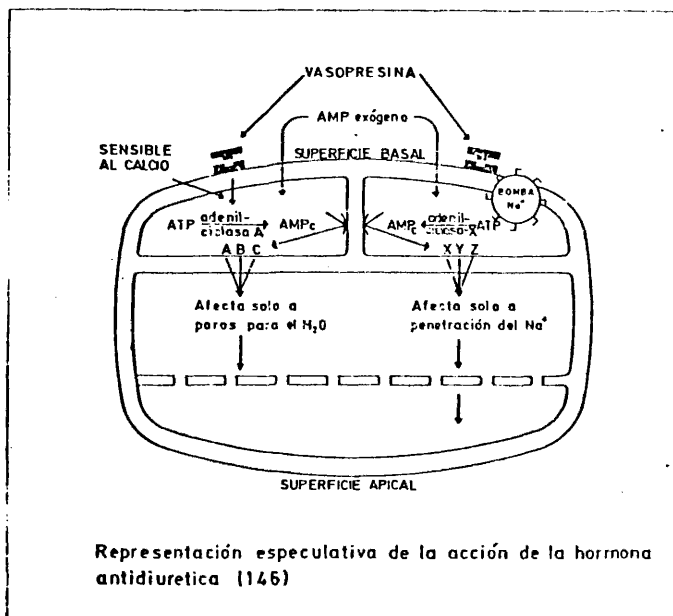




ADH actúa sobre el riñón para concentrar la orina y conservar agua aumentando la permeabilidad de la célula tubular medular (arriba); en la diabetes insipida, la ausencia de ADH causa reabsorción disminuida del agua y orina diluida (centro); secreción continua o inapropiada de ADH incrementa la reabsorción y orina concentrada (abajo) (136).

hipertónico en los espacios intersticiales de la médula. También incrementa la permeabilidad de la urea y puede estimular la reabsorción distal del sodio.

La ADH se une a receptores altamente específicos sobre el lado basal de los conductos colectores. Después de la unión (figura) la hormona activa a la adenilciclase en la membrana basoteral, derivando a la generación de AMP cíclico.



Orloff y Handler en el año 1967 (147) sugirieron que el mediador intracelular para la acción de la ADH era el AMPc. El enzima - adenilciclase catalizaría la conversión del ATP a AMPc y la ADH -- activaría la adenilciclase. Un esquema teórico propuesto podría ser: (figura).

La Vasopresina estimula la producción de 3'-5' AMP en dos lugares separados de la membrana basal de la célula epitelial, uno - sensible al calcio y relacionado con la regulación del movimiento del agua y otro insensible al calcio y relacionado con el transporte del sodio. El 3'-5' AMP, en el lugar relacionado con el movimiento del agua, origina la formación de productos metabólicos específicos que difieren de los formados en el sitio que controla el transporte del sodio. Los productos pueden entonces difundir a sus efectores en la membrana apical o de algún otro modo inducir las características alteraciones en la permeabilidad al agua y al sodio (147).

La Vasopresina se ha visto que activa la adenilciclase renal-medular en los conejos (76). Los pacientes con diabetes insípida - nefrogénica tienen una respuesta AMPc renal deficiente a la vasopresina (62), lo cual contrasta con los pacientes con diabetes insípida central que tienen un aumento notable en el AMP urinario -- tras la estimulación con vasopresina. Para ver con posterioridad - si la adenilciclase renal era anormal testificar la adenilciclase renal cortical y se encontró que había una respuesta embotada. Sin

embargo el glucagon produjo una respuesta AMPc normal, indicando que la adenilciclase en los riñones de estos pacientes puede ser anormal.

La posibilidad de que el efecto antidiurético sea debido al AMPc no es clara (76). Se sugiere que la vasopresina actúa incrementando el tamaño de los poros de la membrana celular (teoría de los poros), pero también pudiera ser que la vasopresina simplemente incrementara la permeabilidad de difusión de la membrana (76, 109, 147). Además de la permeabilidad de la membrana parece que los microtubos dentro de las células juegan un importante papel, pues alternativamente, el AMPc puede estimular la formación de microtubos que modificarían la membrana tubular luminal, aumentando de este modo la permeabilidad al agua (202).

Lo más probable, como ocurre en otros sistemas, es que el AMPc actúe activando una protein-kinasa que catalice a su vez la fosforilación de las proteínas de la membrana, y que estas sean las que regulen la permeabilidad de la membrana.

La acción de la ADH sobre la permeabilidad al agua en la nefrona no es un efecto del "todo o del nada". En condiciones normales de tasa de filtración, el efecto es acentuado. Pero si se reduce drásticamente la tasa de filtración, puede producirse todavía una orina osmóticamente concentrada incluso en ausencia de ADH. La razón obedece a que la fracción de filtrado reabsorbida -

por el túbulo proximal en tales condiciones es mucho mayor dejando un volumen menor de líquido para penetrar en los túbulos distales y colectores. En esta condición solo se requiere eliminar una pequeña cantidad de agua para concentrar los solutos hasta el nivel hiperosmolar durante el tránsito a través del tubo colector y aparentemente este pequeño transporte de agua puede producirse -- sin ADH. El resultado, es decir, la elaboración de una orina osmóticamente concentrada en ausencia de ADH (incluso con hiponatremia) es de considerable importancia en la interpretación de los -- datos clínicos en pacientes con diabetes insípida que presentan -- valores bajos de la tasa de filtración glomerular (85, 99).

La ADH, además de este papel fundamental en el transporte -- del agua, parece que bajo ciertas circunstancias puede tener efectos sobre el transporte electrolítico. Los estudios sobre vejigas de sapo han demostrado que la vasopresina puede estimular la difusión pasiva y activa de sodio. Así en animales deshidratados, -- grandes dosis de vasopresina producen diuresis de agua y aumento de la excreción de sodio, potasio, cloro y fosfatos (104). Chang y Sawyer (29) estudiando los efectos de la arginina-vasopresina y neuropéptidos análogos sobre la excreción de sodio en perros conscientes han encontrado que a dosis de 0.25 mU/Kg. evocan una natruresis notable durante diuresis acuosa, respuesta que está ausente a bajos flujos urinarios. A dosis más altas, se producen natruresis a bajos flujos urinarios, así como durante diuresis -- acuosa. La significación fisiológica de esto es actualmente desconocida.

La acción presora de la vasopresina se conocè desde hace muchos años (144). Dosis elevadas de ADH producen contracción de la musculatura lisa y este efecto sobre el lecho vascular esplácnico se ha usado en el tratamiento de las varices esofágicas sangran--tes. Se ha sugerido que la ADH puede tener un importante papel en el tratamiento de la presión sanguínea normal (32), y también como se halla elevada en la circulación fetal durante el parto y por su efecto vasoconstrictor sobre ella (80) se piensa que pudiera regular o modular de algún modo la adaptación circulatoria del recién nacido a la vida extrauterina (196).

Cuando se administran grandes dosis de vasopresina se estimula la liberación de ACTH, por lo que se cree que la ADH puede servir como un factor liberador de corticotrofina (RFC) (38, 120). - Zimmerman y col. (233) en el año 1973 hallaron grandes cantidades de ADH en la sangre portal hipofisaria de los monos por lo que -- pensaron ya, que la ADH pudiera afectar de algún modo a la fun---ción pituitaria anterior. La estructura de la vasopresina y la -- del factor liberador de corticotrofina son próximas, por lo que - se supone que la ADH podría ser el mediador hipotalámico implicado en el control de la secreción de ACTH (133).

La administración de vasopresina y neuropéptidos análogos -- son potentes estimuladores de la secreción de prolactina y se postula que pueden estar implicados en funciones antigonodotróficas adscritas a la glándula pineal, pero actualmente se desconoce si

también estimulan la secreción de prolactina in vivo vía hipotálamica PRF/PIF (208).

Hoy en día, uno de los papeles fisiológicos más importantes postulados para la vasopresina es su posible acción sobre el SNC. La presencia de AVP y oxitocina en el LCR es de interés con respecto a sus posibles efectos sobre el cerebro. Dogteron y col. (45) han confirmado la presencia de AVP y oxitocina en el LCR de varias especies a través de una liberación directa a él y transporte posterior a regiones del cerebro p. ej. sistema límbico. De Wied y col. (39) han sugerido que tiene efecto sobre los procesos de memorización y aprendizaje en animales. Las experiencias iniciales en ratas, extirpandoles la hipófisis posterior mostraron que la velocidad de desaparición de las respuestas aprehendidas era mucho más rápida en ratas lobectomizadas comparadas a ratas control. Esta rápida desaparición era reversible por la administración de angiotensina II o oxitocina. Anomalías similares en la conducta encontradas en ratas lobectomizadas se hallan en animales con deficiencia hereditaria en vasopresina (39, 45). Se supone -- que los neuropéptidos hipofisarios pueden ser necesarios para mantener los procesos de consolidación de memoria al activar o sensibilizar el SNC para la acción de otros péptidos neurogénicos (45). En humanos no existen estudios por el momento que confirmen dicha acción sobre el SNC.

7.- INTERACCION CON DROGAS

Muchas drogas afectan a la función de la neurohipófisis alterando la liberación de ADH o modificando sus acciones periféricas. Algunas de las interacciones descritas están basadas en índices indirectos de liberación de vasopresina, tales como aclaramiento del agua libre. Esto no es muy satisfactorio pues al mismo tiempo que la droga puede estimular la liberación de la vasopresina, puede bloquear su acción periférica.

Las drogas adrenérgicas parece que afectan profundamente a su liberación, pero la interpretación de los datos es difícil porque la acción de estas drogas depende del lugar de administración y de los efectos hemodinámicos que inducen. Así la norepinefrina, al infundirla sistemáticamente, produce diuresis quizás porque incrementa la presión de perfusión renal (185), y por lo mismo podría pensarse que el efecto antidiurético de los beta-agonistas (isoproterenol) sea debido a la disminución de la presión de perfusión renal que provocan. El isoproterenol en animales denervados de barorreceptores arteriales tiene mínimo efecto, pero si se administra por perfusión en las arterias carótidas no altera la excreción de agua, sugiriendo que no tiene acción directa sobre la liberación de ADH, sino más bien produce antidiuresis si se altera el tono barorreceptor, el cual activa un reflejo extracerebral por vía parasimpática que controla la liberación de ADH (15). Este mismo mecanismo podría ser la vía principal por la que la nicotina y la prostaglandina E_1 producen antidiuresis.

Existen otras drogas que pueden inhibir la liberación de ADH, siendo el etanol la más estudiada, usándose en bioensayos standard para la vasopresina. El etanol y la difenilhidantoína inhiben la liberación de ADH en pacientes con SIADH de causa benigna, pero son incapaces de hacerlo cuando el síndrome es de causa tumoral (20).

La dosis farmacológicas de corticosteroides tienen efecto sobre la liberación de ADH. Audry y col. (5) demostraron que el nivel osmótico para la liberación de vasopresina estaba significativamente elevado tras el tratamiento con hidrocortisona a 100 mg/día.

La clorpropamida, droga hipoglucemiante, puede ser efectiva en el tratamiento de la diabetes insípida al incrementar la respuesta renal a la ADH endógena (126). La carbamezepina es también efectiva en el tratamiento de la diabetes insípida central y quizás tiene el mismo mecanismo de acción que la clorpropamida (214).

Los antagonistas narcóticos morfino-derivados (oxilorfan, butorfanol) inhiben la liberación de ADH y parecen ser útiles en impedir la hiponatremia y retención de agua en la SIADH de origen central. Son ineficaces en la SIADH de causa tumoral, pues la producción ectópica de ADH no es mediada neuralmente. El mecanismo de acción de estos en la SIADH es desconocido pero se cree que pueden inhibir a los opiáceos endógenos, los denominados endomorfina, --

halladas en el SNC. Si las endorfinas actúan como neurotransmisoras en la liberación de ADH, entonces los antagonistas narcóticos competirían para inhibir las endorfinas y de este modo interferir con la liberación de ADH en respuesta a una variedad de estímulos (137).

Las sales de litio y la demeclociclina inhiben la formación de AMPc a nivel renal, originando diuresis acuosa. Serán comentadas en el tratamiento de la SIADH.

8.- METODOS DE DETERMINACION DE LA VASOPRESINA

Diferentes métodos biológicos y más recientemente radioinmunoensayos (RIA) se han usado para medir los niveles de vasopresina en los fluidos biológicos.

Los métodos biológicos se basan en cambios en el balance de agua o en los efectos de la vasopresina sobre el músculo liso. Estos procedimientos son bastante imprecisos, además que el procedimiento mismo puede estimular la liberación de vasopresina en los animales utilizados. Este problema fué obviado por el uso de ratas etanol-anestesiadas. Este método tiene una sensibilidad de -- aproximadamente 50 pg y con varias modificaciones ha sido el bioensayo de elección para la medición de los niveles plasmáticos de ADH (33). Debanski en el año 1952 (41) introdujo un método standard para la medición de la vasopresina, utilizando su acción presora sobre ratas pretratadas con el bloqueante adrenérgico, N-dibenzil-betacloroetilamina. El límite inferior de detección es de 1.25 pg y ha sido adoptado para standarización por la British -- Pharmacopeia.

Como los métodos biológicos son incapaces de medir las cantidades tan pequeñas de vasopresina en plasma, se han desarrollado métodos radioinmunológicos (RIA). Los antisueros se han obtenido por inmunización con péptidos emulsionados con el adjuvante de -- Freund y con péptidos conjugados a la albúmina. A pesar de estos sueros, los valores muy bajos circulantes de vasopresina junto al hecho de que el plasma contiene sustancias que inhiben no-especí-

ficamente a los antígenos-anticuerpos, ha sido preciso desarrollar métodos de extracción cromatográfica y concentración de la vasopresina plasmática antes del ensayo (54). Estos métodos de extracción son también necesarios para la medición de la vasopresina en orina.

Robertson y col. (162) y Skowsky y col. (193) han descrito - RIAS para AVP en plasma con una gran sensibilidad (0.01 a 0.3 U/ml) por el uso de un antisuero mucho más sensible que elimina - la necesidad de concentrar el AVP plasmático antes del ensayo y - que disminuye la interferencia con los componentes no-hormonales. Moulin y col. (138) han descrito nuevas adquisiciones para mejorar la sensibilidad de la RIA por el uso simultáneo o separado de incubación secuencial en dos fases y ácido epsilon-amiocaproico - como enzima antiproteolítica.

El RIA para la arginina-vasopresina (AVP) tiene considerables ventajas en su especificidad comparada con los métodos biológicos. Los anticuerpos desarrollados contra la vasopresina distinguen la arginina-vasopresina de la arginina-vasitocina y de la lisina-vasopresina (151). A pesar del tamaño limitado de la molécula, los anticuerpos inducidos muestran amenudo diferencias en reactividad cruzada, debido a que los anticuerpos son producidos contra diferentes partes de la molécula.

Las diferencias entre los dos métodos suelen ser pequeñas pero a veces considerables ya que el RIA puede medir metabolitos -- inactivos biológicamente, que no los aprecian los métodos biológicos.

9.- VALORES PLASMATICOS DE LA HORMONA ANTIDIURETICA

La vasopresina parece que se segrega continuamente en sujetos humanos bien hidratados. Existen trabajos que informan de secreción episódica con claras fluctuaciones durante el sueño sin relación a ondas lentas (170). Esta secreción episódica puede ser debida a que exista para la ADH un ritmo hipotalámico intrínseco, todavía no suficientemente aclarado (221).

Los métodos biológicos y de RIA sugieren que el nivel de AVP en plasma tras privación de agua muestran una dispersión amplia. Beardwell y col. (12) encontraron tras un período de privación durante la noche de ingesta de agua que los valores de AVP variaban desde valores no detectables a 16.4 pg/ml. Por esto piensan que la privación de agua y la medida de los valores de AVP en sujetos que se sospecha que tengan una deficiencia de ADH probablemente no tengan ninguna ventaja sobre la medida de la osmolaridad plasmática y urinaria.

Varios autores han intentado desarrollar test de la función neurohipofisaria que produjeran un incremento rápido y reproducible de los valores plasmáticos de ADH. Los test propuestos han incluido la administración de nicotina (25, 31), la deshidratación provocada por medio de la furosemida, el ejercicio físico y el suero salino hipertónico para alcanzar el umbral osmótico de liberación de ADH (5, 136).

Segar y Moore (184) encuentran que la posición tiene impor--

tancia sobre los niveles de AVP, pues los valores son más altos - si la extracción sanguínea se ha hecho en posición erecta, aunque otros autores no han visto esta modificación posicional (12).

La concentración plasmática de ADH puede considerarse normal o anormal solo con referencia al estado de hidratación y de tona-
cidad de los fluidos corporales, por lo que no puede darse un va-
lor normal. Un valor de 0 U/cc es normal en el individuo hidra-
tado y en posición prona, pero no lo es si la persona está deshi-
dratada, hipertónica o en posición erecta. Un valor de 4 U/cc -
es normal en el paciente deshidratado, hipertónico pero es anor-
mal o inadecuado si el paciente está hiperhidratado o hipotónico
(9). En el individuo normalmente hidratado en posición sentada el
valor de ADH plasmática varía de 2.6 a 3.9 pg/ml como término me-
dio (67).

Las determinaciones urinarias de ADH muestran grandes varia-
ciones, dependiendo en gran medida del aporte sodado. Existe una
correlación más significativa entre la excreción de Na/24 horas y
la excreción de ADH urinaria que entre la osmolaridad plasmática-
y la excreción urinaria de ADH, debido a que la natriuresis repre-
senta un índice acumulativo durante 24 horas y la osmolaridad plas-
matica es un dato momentáneo (66).

En los pacientes con SIADH se han hallado valores muy diver-
sos. Así Morton y col (134) hallaron valores de AVP plasmáticos -

entre 13 a 283 pg/ml en 5 pacientes con carcinoma bronquial asociado a SIADH. Beardwell y col. (12) encuentran lo mismo y anotan además que ninguno de sus pacientes con SIADH por carcinoma bronquial tenía valores inferiores a 11 pg/ml pero que sus pacientes con SIADH de causa no tumoral tenían valores mucho más bajos, por lo que dicen que los valores altos de AVP deben hacer sospechar la posibilidad de que el paciente tenga un carcinoma bronquial. - Similares resultados se han obtenido cuando la vasopresina se ha medido en orina.

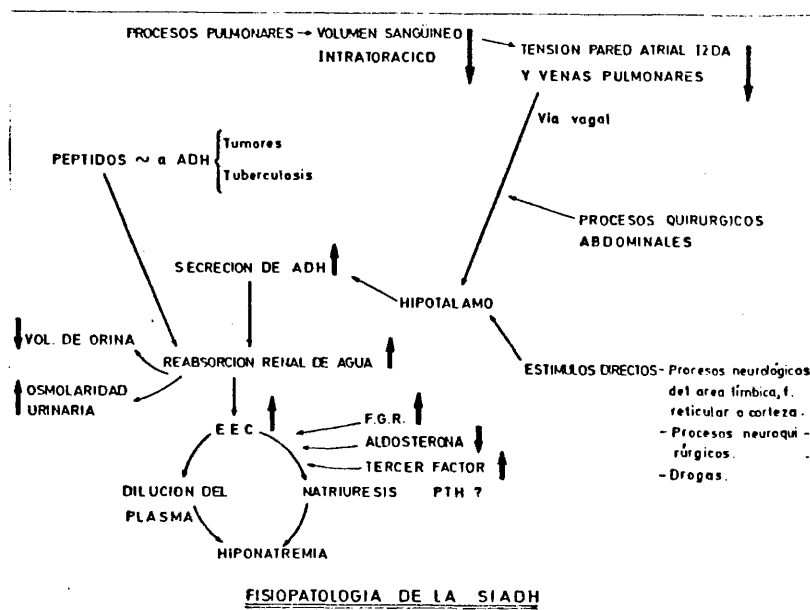
10.- SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)

La asociación de pérdida renal de sodio e hiponatremia se conoce de antiguo en pacientes con enfermedad renal y en la mayoría de los pacientes con insuficiencia adrenal y más recientemente en la anemia de células falciformes (36, 156). En el año 1957 --- Schwartz y Bartter (183) describieron un nuevo síndrome, denominado de Schwartz-Bartter, y conocido más apropiadamente como síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Este nuevo síndrome asocia hiponatremia y pérdida renal de sodio, no relacionada a enfermedad renal o adrenal, y que se ha atribuido a sobreexpansión de los fluidos corporales por una excesiva producción de ADH.

La ADH se libera en respuesta a un incremento de la osmolaridad plástica y de los fluidos corporales-estímulo osmolar o a una contracción del espacio extracelular-estímulo de volumen. A veces, sin embargo, ocurre que la osmolaridad de los fluidos corporales es baja y el volumen extracelular está aumentado y la ADH se sigue secretando, en cuyo caso se habla de secreción inadecuada de ADH. El término de secreción inadecuada se usa, pues, cuando existen niveles de ADH inapropiados para la hiposmolaridad plasmática presente y la hiponatremia que aparece, refleja primariamente un disturbio de la excreción de agua y no un defecto básico en la regulación del balance del sodio (73).

10.1.- FISIOPATOLOGIA: (CUADRO)

La retención de agua diluye los fluidos corporales, lo cual causa hiponatremia e hiposmolaridad. La expansión del espacio extracelular produce un aumento de la excreción renal del sodio, que agrava la hiponatremia. Esto puede ser debido al tercer factor que en condiciones normales es capaz de reducir el espacio extracelular sobreexpandido, incrementando la excreción de sodio, lo cual juega un papel esencial en causar el rechazo de la reabsorción tubular del sodio.



Este proceso continua hasta alcanzar un nuevo estado de equilibrio (96) a no ser que la enfermedad que está causando la SIADH se corrija. En el nuevo estado, el paciente llega a un balance cero, en que la entrada y salida de sodio se igualan. El nivel de sodio, si bien puede llegar a valores tan bajos como 100-110 mEq./l, en general varía de 120 a 125 mEq./l. El mecanismo por el que se establece este estado de equilibrio es desconocido, puede envolver ajustes renales intrínsecos o cambios en el "tercer factor". En este estado de equilibrio la osmolaridad urinaria tiende a caer, quizás por reducción de la hipertoncicidad medular que resulta de la disminución en la reabsorción de sodio en el asa de Henle y/o disminución de la permeabilidad de los túbulos distales. La resistencia a la vasopresina no puede invocarse dado que con la administración prolongada de vasopresina, la concentración de la orina permanece elevada si se impide la sobrehidratación por restricción de líquidos (108). No hay necesidad de invocar variaciones en la producción de sodio sérico que pueden verse en pacientes con SIADH. En sujetos normales a los que se les administra pitresin, la concentración de so dio es función de la ingesta de sodio y de la acompañante re tención de líquido. Cuando la dosis de vasopresina se mantie ne constante, cada incremento en la ingesta de agua produce retención de ella, natriuresis adicional y posterior disminu ción de la natrema.

10.2.- HIPONATREMIA Y PERDIDA DE SODIO

La hiponatremia en la SIADH resulta de dilución de los fluidos corporales por la retención de agua y de excreción aumentada de sodio. La patofisiología del desorden puede ser apreciada considerando los trabajos de Leaf y col. (108) del año 1953. Administrando tanato de pitresin cada día a sujetos normales y con ingesta libre de agua vieron que estos sujetos retenían agua (a pesar de la supresión de la liberación endógena de ADH por la hipotonía de los fluidos corporales), ganaban peso y desarrollaban hiponatremia dilucional. Al mismo tiempo, la filtración glomerular (FGR) se elevaba así como la excreción renal de sodio y el balance de este llegaba a ser negativo aunque tomaran sodio en cantidad elevada. La respuesta renal no puede atribuirse al tanato de pitresin per se, dado que la excreción de sodio no se elevaba cuando la ingesta de líquido se restringía lo suficiente para impedir la ganancia de peso.

En este modelo experimental de Leaf así como en la SIADH, la combinación de retención de agua y pérdida de sodio puede ser inadecuada para justificar la magnitud de la disminución de la concentración de sodio sérico. Tal discrepancia se encuentra solo cuando el sodio sérico es bastante bajo p. ej. menos de 115 mEq./l. Bajo tales circunstancias las estimaciones basadas sobre la retención de agua y pérdi-

da de sodio pueden justificar solamente la mitad de la reducción en la concentración de sodio y la osmolaridad. Similarmente, durante la corrección de la hiponatremia por restricción de la ingesta de líquidos, la pérdida de agua y la retención de sodio puede fracasar por un considerable margen - para justificar la ganancia neta en catión osmóticamente activo. Estas discrepancias se explicarían en relación al sodio si otro catión fuera perdido durante el desarrollo de la hiponatremia y ganado durante su corrección. No obstante, los estudios de balance no han revelado ganancia o pérdida significativa de potasio, el catión mayor intracelular, y parece improbable que haya suficientes cambios en el balance de -- otros cationes, como magnesio o aminoácidos catiónicos para justificar la discrepancia osmótica. Por ello se ha propuesto que hay una "inactivación" osmótica de solutos intracelulares según se desarrolla la hiponatremia (183).

Un hecho interesante en la SIADH es la persistencia - de la hiponatremia aunque se administren grandes cantidades de sodio, pues se elimina prontamente por el riñón. Esta dificultad en conservar el sodio no está relacionada a disfunción renal o adrenal. La función adrenal, evaluada por los - 17 hidroxicorticosteroides o por la excreción de aldosterona es normal (64, 87, 183). La filtración glomerular, estimada por la urea o por el clearance de creatinina no está disminuida, incluso la FGR a veces está elevada (27, 75, 183),-

probablemente como resultado de expansión del volumen del -
fluido extracelular inducido por la retención de agua.

Tres factores podrían ser invocados para explicar la
pérdida de sal en la SIADH:

1º. Supresión de la secreción de aldosterona al incre-
mentarse el volumen de fluido extracelular.

2º. Carga de sodio filtrada elevada por aumento de la
FGR.

3º. Supresión de la reabsorción proximal del sodio en
respuesta a la expansión del volumen del fluido -
extracelular, el denominado "tercer factor".

Como ya se ha indicado, la secreción y excreción de -
aldosterona es en general normal, estando suprimida cuando -
la expansión extracelular ha sido muy rápida y normal cuando
la expansión ha sido lentamente progresiva (61, 143). De he-
cho, la administración de esteroides que retengan sal no pro-
ducen suficiente retención de sodio para corregir la hipona-
tremia en la SIADH (183).

Aunque un incremento en la carga filtrada puede ser -
un factor, no parece que sea prerequisite para la pérdida de

sodio y se ha establecido bien que no se requiere un aumento en la carga filtrada de sodio para que ocurra pérdida de sal en sujetos normales tratados con esteroides en los que el volúmen de fluído extracelular está expandido por la adminis--tración de vasopresina y agua. Por exclusiva, parece que el tercer factor juega un importante papel y quizás crítico en producir un balance negativo de agua durante la expansión --del volúmen del espacio extracelular.

10.3.- HORMONA NATRIURETICA O TERCER FACTOR

Se conoce bien por los experimentos de Dirks y col. - (44) y de Rector y col. (158) que la expansión agúda del volúmen del espacio extracelular por la infusión de sueros salinos iso o hipertónicos inhiben la reabsorción proximal tubular de sodio y produce natriuresis, aunque se den grandes--cantidades de esteroides que retengan sodio y se disminuya --la FGR por clampaje de la arteria renal o de la aorta (44, - 217). Las observaciones de Heinemann y Larogh (86) de que la obstrucción de la cava restaura la reabsorción disminuida de sodio hacia la normalidad, el fenómeno del "escape" que se --produce en los hiperaldosteronismos así como en los pacien--tes con enfermedad renal crónica condujo a Bricker (24) a --postular la existencia de un "tercer factor" que elimina sodio inhibiendo su reabsorción proximal tubular.

Una hormona natriurética debe actuar para disminuir - la reabsorción tubular distal del sodio y debe estar presente en diversas circunstancias de sobrecarga de sodio, sobre todo en pacientes con aldosteronismo primario. Estos pacientes secretan cantidades excesivas de aldosterona, pero "escapan" de la hormona y contrariamente a lo que sucede en los a pacientes cardíacos, no presentan edemas. Es más, son especialmente intolerantes a las infusiones salinas, por lo que excretan en forma desusadamente rápida por la orina, la sal administrada.

Actualmente se ha podido demostrar la existencia de - una notoria actividad natriurética en extractos de plasma y de orina extraídos de los pacientes afectados de aldosteronismo primario, así como de pacientes con excreción elevada de Na por diversos motivos (112, 113), y Licht y col. (113) han logrado extraer un "factor natriurético" de bajo peso molecular usando filtración en gel sobre Sephadex G-25. En animales de experimentación esta sustancia hormonal disminuye la reabsorción de sodio actuando en la porción distal y tubos colectores renales, lugar de la dilución urinaria. Además se ha comprobado que cuando es mínima la actividad del sistema-renina-angiotensina-aldosterona, la actividad natriurética - podría estar en el riñón (142). Otra posibilidad es que existieran varios factores natriuréticos, uno físico a nivel proximal que impediría la reabsorción proximal de sodio durante

la expansión aguda del espacio extracelular modificando la -
circulación renal cortical/medular y otro hormonal, la hormo
na natriurética, que según los trabajos de Kuchel (102) po--
dría ser la dopamina. La interrelación de ellos controlaría-
o modularía la excreción renal de sodio.

10.4.- EXCRECION DEL AGUA LIBRE

Si la osmolaridad de la orina no cae por debajo de la
del suero no hay excreción de agua libre. En muchos pacientes
con SIADH, la excreción de agua libre no ocurre incluso des-
pués de una carga standard de agua y algunos han pretendido-
hacer de la ausencia de formación de agua libre el solo cri-
terio para su diagnóstico. Este es desafortunado por dos ra-
zones:

- 1º. Porque no es necesario que la orina sea hipertóni-
ca con respecto al plasma para que esté presente-
el cuadro de SIADH. Un simple test de exclusión -
basado en una carga acuosa confundiría a estos pa-
cientes que son capaces de formar agua libre pero
que son incapaces de formar cantidades apropiadas,
esto es, excretar una orina máximamente diluída.
- 2º. Porque hay otros síndromes, como el fracaso cardí-
co o la cirrosis, caracterizados por un defecto -
en la formación de agua libre que pueden ser se--
cundarios a una reabsorción proximal excesiva de

sodio y agua más que a la ADH.

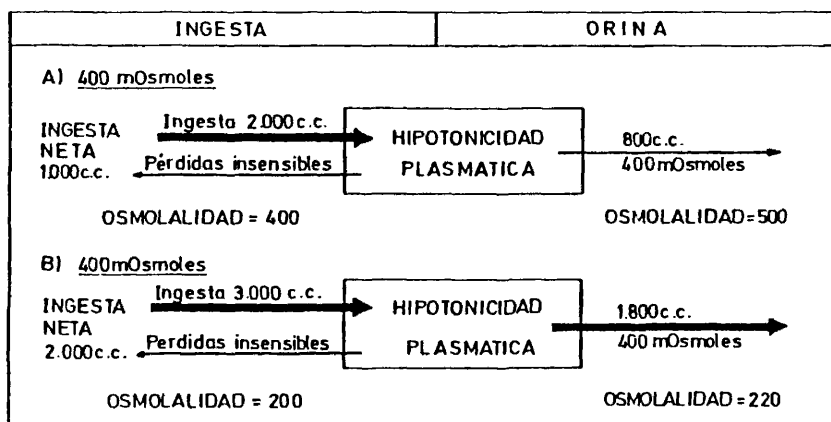
Por ello, el uso del valor de la formación del agua - libre después de una carga acuosa como criterio único de -- SIADH puede producir resultado falsamente positivos o negativos.

10.5.- OSMOLARIDAD URINARIA

En la SIADH, la osmolaridad urinaria es persistente-- mente hipertónica en relación al plasma, de modo que la continuada excreción de una orina concentrada debe ser tomada - como una evidencia para la secreción inapropiada de hormona antidiurética.

La orina puede llegar a ser hipotónica en relación al plasma durante la expansión aguda del fluido extracelular por infusión de una solución salina isotónica. Como este fenómeno se ha observado en algunas circunstancias en que el material antidiurético estaba presumiblemente producido por un - carcinoma bronquial, la dilución urinaria probablemente re-- presenta un "escape" del efecto antidiurético. Un escape análogo se ve en perros normales a los que se les administra -- suero salino y vasopresina y se ha atribuido a un incremento en el flujo tubular de tal magnitud que no hay un espacio de tiempo adecuado para el equilibrio osmótico en la porción final de la nefrona.

Debe anotarse que no es necesario que la orina sea hipotónica en relación al plasma para que la tonicidad del suero caiga por debajo de lo normal o se mantenga a niveles subnormales. Si por ejemplo una persona ingiere una carga de 400 mOsm en 2000 cc y elimina los solutos en 800 cc de orina produce una orina hipertónica de 500 mOsm/Kg, pero si ingiere la misma cantidad de solutos en 3000 cc y los elimina en 1800 cc producirá una orina hipertónica de 220 mOsm/Kg, acumulando en ambos casos 200 cc. (Cuadro 1).



Cuadro 1

Diagrama que ilustra la producción de hipotonia plasmática a pesar de que la osmolalidad urinaria sea inferior a la del plasma (caso B). Ambos sujetos están acumulando 200 cc./día. La osmolalidad de la ingesta en A es de 400 mili-osmoles disueltos en 1.000 c.c. (ingesta neta) y en B es de 400 mili-osmoles disueltos en 2.000 cc. (ingesta neta). En B la osmolalidad urinaria es inferior a la plasmática.

Esto nos muestra claramente que el hecho cardinal para el diagnóstico de SIADH es solo que la orina sea más concentrada que la apropiada para una ingesta dada de solutos y -- agua: "Una orina que esté menos que máximamente diluída en -- presencia de hipoosmolaridad plasmática proporciona una clara evidencia de que hay un defecto en la excreción de agua" (183).

10.6.- COMPARTIMIENTOS DE LOS FLUIDOS CORPORALES

En la SIADH existe un aumento del agua corporal total (87, 96, 169) y del volumen del fluido extracelular (27,183), pero ocasionalmente se han hallado valores normales (75,96). El volumen sanguíneo generalmente está en una variación normal (96, 169) aunque puede estar elevado. (20). También es posible que la sobreexpansión de los fluidos corporales haya sido sobrevalorada en los pacientes con SIADH, dado que la - retención de líquidos es relativamente modesta, 3-4 litros - en adultos y 1-2 litros en niños en general o menos.

10.7.- ADAPTACION PROTECTORA DEL CEREBRO A LA INTOXICACION ACUOSA

El cerebro se conduce como un osmómetro casi perfecto, hinchándose en respuesta a una disminución de la osmolaridad plasmática (21). Según el suero se hace hipotónico, el cerebro y las masas musculares corporales reaccionan hinchándose

y disminuyendo su contenido en sodio. Pero al parecer lo hacen de modo diferente, pues mientras las masas musculares se siguen hinchándose manteniendo el nivel de potasio normal, - el índice de tumefacción cerebral es la mitad del muscular - a expensas de reducir en un 20% su contenido en potasio. La sustancia blanca y gris se afectan de igual modo. La caída - en el K cerebral se interpreta como un mecanismo de adaptación protector contra la tumefacción cerebral. El potasio -- por las neuronas va al LCR, comportándose éste como "un tanque" para el potasio aunque parece más bien que las células gliales y endoteliales remueven el potasio del fluido extracelular y lo transfieren a los capilares.

El factor crítico en la determinación del nivel de -- conciencia es el nivel de tumefacción cerebral y no el contenido electrolítico de sodio o potasio cerebral (173).

Los pacientes con hiponatremia crónica y sin alteraciones funcionales neurológicas probablemente se ha adaptado su cerebro a la hipoosmolaridad plasmática por la pérdida - de potasio a un nivel de contenido de agua cerebral compatible con un estado de alerta de la conciencia.

En la SIADH, el tipo de edema cerebral es principalmente celular y el espacio extracelular, medido por el espacio del cloro, no cambia, afectando de igual modo a la sus--

tancia blanca y a la gris.

10.8.- MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA SIADH

Los signos y síntomas son debidos con toda probabilidad al edema osmótico del cerebro. El paciente puede que no tenga molestias, en particular si el sodio está por encima - de 120 mEq/l., pero según desciende por debajo de esta cifra, aparecen una serie de síntomas, todos los cuales aparte de - los de la enfermedad desencadenante de la SIADH, son atribui- bles a la hipotonía de los fluidos corporales con la subsi- guiente tumefacción cerebral.

El disturbio más precoz es la pérdida del apetito, se guido de náuseas y vómitos. Se hace irritable y puede mani- festar cambios en la conducta, como confusión, falta de coo- peración e incluso hostilidad.

Si el sodio cae de 110 mEq/l. aparecen anomalías neu- rológicas, como pérdida de reflejos, debilidad muscular, pa- rálisis bulbar o pseudobulbar, Babinski positivo o/y confu- sión mental. El estupor y las convulsiones preceden a la --- muerte.

Según disminuye el sodio sérico existe una casi para- lela reducción en el cloro pero sin embargo el bicarbonato - sérico suele permanecer estable con ligera o nula variación.

10.9.- DIAGNOSTICO

Los datos fundamentales para el diagnóstico son:

1º. Hiponatremia con hiposmolaridad plasmática.

2º. Excreción continuada de sodio.

3º. Ausencia de cualquier signo de contracción del es
pacio extracelular, como signos de deshidratación
(sequedad de piel o mucosas, etc.) apareciendo in
cluso ligero edema y ganancia de peso. La apari--
ción de edema generalizado no es frecuente porque
tanto el espacio intracelular como el extracelular
están aumentados por la retención hídrica pura y
porque tiene lugar una pérdida secundaria de so--
dio que tiende a reducir el espacio extracelular--
inicialmente aumentado. En general, no se observa--
más de un 5% en el peso corporal superior al peso
"seco" normal.

4º. Osmolaridad urinaria mayor que la apropiada para--
la concomitante tonicidad del plasma y alrededor--
de 400-500 mOsm/Kg. Puede ser mucho mayor. Puede--
ser también hipotónica en el sentido de que es --
inapropiada para la carga de solutos excretada. -

Una orina que esté menos que máximamente diluída en presencia de hipotonicidad plasmática proporciona una clara evidencia de que hay algún defecto en la excreción del agua. Como la FGR es normal o incluso elevada en estos pacientes, la urea es normal o más baja de lo normal. Ciertamente - una urea alta sería una fuerte evidencia en contra del diagnóstico de SIADH (81).

5º. Función renal normal.

6º. Función adrenal normal.

7º. Función tiroidea normal.

8º. En cuanto a los niveles de la ADH en la SIADH se han realizado ensayos en plasma, orina y tejidos de ellos en un intento de demostrar su presencia. También se han realizado pruebas de inhibición de la liberación neurohipofisaria por el alcohol o - la difenilhidantoina. Según Fichman y Bethune (60) la difenilhidantoina IV puede ayudar a distinguir los casos secundarios (producción ectópica de ADH) de los de causa central.

No hay razón para pensar, excepto en los pacientes con producción ectópica de péptidos semejan-

tes de la ADH en que tienen valores elevados, que los pacientes con SIADH tengan grandes cantidades de hormona antidiurética circulante, pues lo importante es su presencia, incluso a niveles bajos cuando por la hipotonicidad plasmática no debiera detectarse.

92. Recientemente, el hallazgo fortuito de marcada hiponatremia en varios pacientes con SIADH, sugiere que el nivel de ácido úrico en sangre podría ser útil como "marcador" de este síndrome, permitiendo diferenciarlo de estos síndromes hiponatrémicos (13, 199).

Los clásicos hechos de la SIADH la hacen fácilmente - diagnosticable, pero a veces pueden estar ausentes uno o más de estos haciéndolo confuso. Así los pacientes hiponatrémi--cos con SVIADH, cuando alcanzan el estado de equilibrio, la eliminación urinaria de sodio está casi ausente si la ingesta de sodio es baja. Esto puede resolverse fácilmente administrándoles una carga de sodio, dado que si existe SIADH - aparecerá en orina la mayor parte de él y sino aparece (porque la baja ingesta de líquidos ha podido contraer el espacio extracelular y ha eliminado la tendencia a la pérdida --urinaria de sodio) pero corrige la hiponatremia se puede intentar forzar la ingesta de líquidos de nuevo con lo que apau

recerá pérdida de sodio e hiponatremia si en verdad existe - SIADH.

Aunque la restricción de la ingesta de líquidos restaura la capacidad renal de conservar sodio no se puede esperar restaurar la natremia a la normalidad si la ingesta de sodio es baja. Si el déficit ocurrido durante la fase natriúrica - no se restaura, la natremia puede permanecer en niveles subnormales a no ser que la ingesta de líquidos sea tan baja -- que provoque deshidratación. Por esto, la persistencia de hiponatremia durante la restricción líquida no descarta el -- diagnóstico de SIADH.

La ganancia de peso es su hecho cardinal de la SIADH, pero a veces existe anorexia rebelde o enfermedad consuntiva la pérdida de masa corporal puede compensar la ganancia de - peso (87).

10.10.- CAUSAS DE SIADH

Han sido publicados numerosos casos de SIADH por múltiples causas, pero muchos de ellos no resistirían una crítica severa (220, 225). Hasta fechas recientes no se han dispuesto de técnicas de RIA de esta hormona y el diagnóstico se ha hecho de modo indirecto, lo que si bien para la práctica clínica diaria es satisfactorio, no lo es en cuanto a una demos

CAUSAS POSTULADAS DE SIADH

1ª) por estímulo anormal o excesivo al SNC para liberar ADH:

- a.- traumatismo craneal.
- b.- tumores cerebrales.
- c.- inflamación meníngea { encefalitis.
meningitis.
absceso cerebral.
- d.- S. Guillain - Barré.
- e.- porfiria aguda intermitente.
- f.- hemorragia subaracnoidea.
- g.- drogas { clofibrato.
vincristina.
- h.- cirugía.

2ª) por estímulo anormal o excesivo mediado por volumen para liberar ADH:

- a.- ventilación mecánica.
- b.- neumonía, neumotorax, F.Q.P., atelectasias.
- c.- aspergilosis.
- d.- s. postotomía.
- e.- hemorragia.
- f.- insuficiencia adrenal.
- g.- hipopituitarismo.
- h.- fracaso cardíaco congestivo.

3ª) producción ectópica de ADH:

- a.- carcinoma bronquial (células de avena).
- b.- carcinoma del páncreas.
- c.- carcinoma del duodeno.
- d.- carcinoma del uréter.
- e.- carcinoide bronquial.
- f.- Tbe pulmonar.

4ª) drogas que aumentan la respuesta renal a la vasopresina endógena:

- a.- clorpropamida.
- b.- carbamazepina.

tración fehaciente de que la causa sea efectivamente una secreción inadecuada de hormona antidiurética. Por otro lado, los valores basales tan dispersos de la AVP plasmática quizás no lo sean tanto y lo único que muestran es que las técnicas de RIA de esta hormona precisen más control.

En esta sección revisaremos las causas probables o comprobadas de SIADH por haberse demostrado niveles altos e inadecuados de AVP en plasma (cuadro).

10.10.1.-

La causa más frecuente en pediatría es la meningitis (58, 118), 161, 226) en cuyo curso pueden aparecer edemas cerebrales y herniaciones supratentoriales debidas a la retención hídrica inducida por la ADH. Como los núcleos periventriculares no están próximos a las meninges, la estimulación de la secreción de ADH puede ser lógicamente mucho más intensa y persistente en el caso de ventriculitis.

No existen datos de incidencia de SIADH en las meningitis, pero se calcula que el 50-60% de las meningitis bacterianas como mínimo lo presentan y el 80% de las tuberculosas. Kaplan y Feigin (94) han determinado los niveles plasmáticos de AVP en 17 niños con meningitis bacteriana encontrando cifras significativamente más elevadas que en niños normales o con enfermedades febriles. El grado de hiponatremia a la admisión hospitalaria se correlacionó significativamente con la presencia de anomalías neurológicas al mes del alta y con la incidencia de convulsiones y derrames subdurales.

En las encefalitis, en especial las producidas por el virus del herpes simplex, la causa de SIADH puede ser debida a lesiones localizadas a nivel del sistema límbico, -- áreas mesangio-temporales y/o del cortex frontal orbital que tienen importantes conexiones con los núcleos hipotalámicos y pueden excitar la liberación de ADH (169).

En diversas alteraciones neurológicas se han descrito bajo el término de "hiponatremias cerebrales" secreciones inadecuadas de ADH, así en la atrofia cerebral y cerebelar (83), en las lesiones difusas cerebrales (123), en la asfixia perinatal con/sin hemorragias cerebrales (59, 141), en diversos tumores hipotalámicos como gliomas (23), en disritmias cerebrales paroxísticas (55), todas las cuales pueden causar lesiones del "osmótato" hipotalámico o de centros superiores que controlan la liberación de ADH (172).

En todos los enfermos a los que se les realiza extirpación neuroquirúrgica de tumores mesencefálicos sin evacuación del contenido de la silla turca, aparece, en el inmediato postoperatorio, una diabetes insípida que no existía previamente. Pasados 3 a 5 días, grandes cantidades de ADH almacenadas empiezan a "rezumar" desde el tejido neurohipofisario que está degenerado. Este proceso llamado "interfase" solo dura unos pocos días pero es peligroso sino se reconoce a tiempo y se realiza tratamiento adecuado (70).

Asimismo en los traumatismos craneales puede originarse la rotura del tallo hipofisario con la producción del fenómeno de interfase.

En los comas o hipotonías intensos el mecanismo de producción de la SIADH suele ser diferente. En estas situa--

ciones la sangre tiende a estancarse en las partes declives del sistema vascular al no existir contracciones musculares periódicas que ayuden a impulsarla de nuevo hacia el tórax, con lo que disminuye la repleción atrial izquierda, liberándose ADH.

En la porfiria aguda intermitente se han encontrado durante los ataques hiponatremia y otras anomalías electrolíticas con retención de agua (52, 79, 87, 150). En un paciente que tuvo previamente SIADH, la autopsia reveló una pérdida neuronal extensa en los núcleos supraópticos y paraventricular. Esto apunta hacia la posibilidad de que la lesión primeramente causó la liberación de ADH produciendo el síndrome y posteriormente derivó a la degeneración retrógrada de los núcleos hipotalámicos (150). Otras veces la causa de la SIADH puede ser debida a depleción de volumen durante las crisis porfíricas (11).

10.10.2.-

Las enfermedades del pulmón, como la fibrosis quística de pancreas (30, 181), los neumotórax o atelectasias -- (149) y en especial las neumonías severas producen una disminución importante del flujo sanguíneo pulmonar originando una disminución de la repleción de las venas pulmonares y -- del atrio izquierdo con el consiguiente estímulo no osmolar --

para la liberación de ADH. Según se resuelve el proceso pulmonar y se incrementa la perfusión pulmonar hay un incremento en el volumen sanguíneo intratorácico que inhibe la liberación de ADH, lo que provoca una diuresis de agua libre que corregirá el volumen expandido (131, 167). Como los procesos neumónicos en la infancia son muy sensibles al tratamiento -- la hiponatremia transitoria permanece sin detectar y esto puede explicar la escasez de publicaciones en pediatría. El papel de los receptores están en controversia en la SIADH; en el caso de atelectasias pueden ser estimulados pero no es -- claro que su estímulo libere ADH (149).

Todos los hechos de la SIADH han sido reportados -- en pacientes con tuberculosis pulmonar (186) así como en pacientes con cavitación pulmonar resultante de infección por *Aspergillus Niger* (204), desapareciendo las alteraciones electrolíticas según lo hacía la enfermedad.

Vorherr y col. (213) fueron los primeros en demostrar la relación entre la hormona antidiurética y la hiponatremia en un paciente con tuberculosis pulmonar mostrando -- que el tejido pulmonar contenía una sustancia con propiedades semejantes a la ADH. Según ellos existen dos posibilidades -- con respecto a la fuente de ADH: o bien es producida por el propio tejido pulmonar tuberculoso, lo más probable, o bien es liberada inapropiadamente por la neurohipófisis siendo --

absorbida parcialmente por el tejido pulmonar enfermo.

El carcinoma bronquial del tipo de células de "ovena" representa la causa más frecuente de SIADH en adultos, - habiendo sido publicados los dos primeros casos por Schwartz, Bennet, Curelop y Bartter en el año 1957 (183). Posteriormente se ha visto que otros tipos de carcinomas pueden producir lo asimismo (4, 11, 20, 124, 160, 197, 203, 212). Los ensa-- yos del tejido tumoral y de los niveles de AVP plasmáticos - han mostrado grandes cantidades de material antidiurético -- (11, 12, 20, 82, 134, 197, 203, 212). En una ocasión, la sustancia antidiurética del tumor bronquial mostró una correla-- ción paralela a la arginina-vasopresina con respecto a los 3 tipos de actividad biológica básica: la antidiurética, la -- presora y la de eyección de leche (197). Se ha demostrado -- también en la masa tumoral por RIA la presencia de arginina-vasopresina (82, 203, 212). Los intentos de bloquear la antidiuresis de estos pacientes por la administración de bloqueantes como el alcohol han fracasado (20) y la destrucción me-- tástica de la neurohipófisis tampoco hace desaparecer la -- SIADH (20), todo lo cual habla en favor de una producción ecuilibrada de ADH que no está bajo control neural.

10.10.3.-

En la edad pediátrica la intoxicación acuosa postquirúrgica no es infrecuente. Los lactantes son los más propensos a desarrollarla, no a causa de diferencias fisiológicas relacionadas con la edad sino porque pequeños volúmenes de infusión en más o de excreción de orina en menos son difíciles de apreciar y pueden conducir a hiponatremia. Esta hiponatremia podría exagerarse por infusiones de cantidades mayores de las necesarias de agua libre sin solutos, por excreción aumentada secundariamente a la expansión del espacio -- extracelular, similar a lo que ocurre en otras instancias de SIADH.

La intoxicación acuosa postquirúrgica ocurre porque el paciente desarrolla un balance abrupto positivo de agua debido a la combinación de una oliguria obligatoria y a una ingesta de fluído pobre en solutos. Si al paciente se le administra soluciones conteniendo sodio isotónico, la expansión resultante secundaria a la oliguria se confina al espacio extracelular y resulta edema. Si se le dan soluciones libres o pobres en solutos, la consiguiente expansión será de agua libre, la cual se distribuirá por el agua corporal total, diluyendo los espacios extracelulares. Al lado de esto suele haber una SIADH porque la ADH se libera reflejamente -- por el stress traumática y hemorrágico o directamente por la

medicación anestésica. Esta es de breve duración, en general, no originando oliguria clínica significativa ni intoxicación acuosa si se restringen los líquidos.

La demostración de que la administración de cargas acuosas durante el inmediato postoperatorio no se sigue de -- diuresis acuosa derivó hace tiempo a concluir que durante -- las operaciones se segregaban cantidades de ADH y que esto -- jugaba un papel significativo en la producción de la fase -- oligúrica (50).

Moran y col. (132) han comprobado que durante las operaciones quirúrgicas se libera ADH en 3 fases bien delimitadas. La primera se inicia antes de la incisión de la piel y se caracteriza por una elevación media de la ADH y está causada por la deshidratación que ocurre en las horas previas a la operación por la restricción de líquidos que sistemáticamente se impone antes de la cirugía, o por los agentes anestésicos. Puede suprimirse por la administración de líquidos. -- La segunda fase o período lábil se inicia tras la incisión -- de la piel y termina con el cierre y se caracteriza por períodos transitorios de notable elevación de la ADH que están -- asociados a tracción visceral. La tercera fase o fase estable se inicia con el cierre de la piel y finaliza con la normalización de la ADH. Se caracteriza por un plateau precoz -- (6 a 12 horas) que se sigue de lento descenso hacia la norma

lidad que alcanza al quinto día. La 2ª y 3ª fase no se modifica por la rehidratación. La magnitud y duración de las respuestas están en relación a la severidad del proceso quirúrgico.

La fase oligúrica postoperatoria no parece que sea debida a disminución de la FGR, pues los clearances de creatinina son normales y existe natriuresis importante (42). Además esta fase oligúrica no parece obligada ya que algunos investigadores han visto que si se administran sobrecargas ocuas o salinas, los eliminan sin retención de líquidos y sin suprimir la liberación de ADH que ocurre normalmente tras la operación (192).

La naturaleza obligatoria de la respuesta postoperatoria a la hormona antidiurética debe tenerse presente cuando se administren líquidos a pacientes tras cirugía grave.

10.10.4.-

Los pacientes que sufren cirugía sobre el corazón, es posible que por las alteraciones hemodinámicas que se inducen sobre el atrio izquierdo junto al stress hemorrágico, aparezcan transitoriamente secreción inadecuada de ADH. Así los postcomisurotomizados de la válvula mitral por la brusca reducción de la distensión de la aurícula izquierda se libera -

ADH produciéndose oliguria e hiponatremia en el inmediato -- postoperatorio (74, 227). Probablemente sucede lo mismo tras la ligadura del ductus arterioso por el mismo motivo y es lo contrario de lo que sucede durante los episodios de taquicardia paroxística que si duran más de 20 minutos, como dice P.- Wood en su artículo postmortem publicado por su discípulo -- Cambell, se distiende el atrio izquierdo por remanso sanguíneo y se inhibe la liberación de ADH pareciendo una franca -- diuresis. La poliuria cesa de inmediato al cesar el ataque -- (115, 228).

10.10.5.-

La ventilación mecánica se acepta en general como - causa frecuente de aparición del cuadro de secreción inadecuada de ADH.

Es ya clásico el artículo de Sladen y col.(159) que en 19 pacientes de 100 que sufrieron ventilación prolongada - tuvieron evidencia de retención de agua en ausencia de fracaso cardíaco. Tuvieron ganancia de peso, se elevó la tensión - alveolo-arterial un promedio de 127 mmHg, la capacidad vital - cayó un 29%, la complianza pulmonar ascendió un 31%, el hematocrito y el sodio cayeron significativamente y radiológicamente había evidencia de edema pulmonar. El EKG y la PVC eran normales. La duración media de la ventilación, precediendo al

balance positivo de agua, fué de cuatro días. Estos cuadros - fueron reversibles con restricción de líquidos y diuréticos.

Los estudios de Baratz y col.(7) y de Kumar y col.- (103) muestran que el uso de IPPV no impone suficiente stress sobre el sistema circulatorio como para causar una disminu---ción en el volumen sanguíneo intratorácico y subsiguiente estimulación atrial izquierda y posiblemente el manejo alterado del agua y electrolitos en estos pacientes críticamente enfermos se deba a cambios hemodinámicos del índice cardíaco que - pueden influir disminuyendo el flujo renal con retención de - agua.

Los estudios de Kumar y col. (103) sobre 8 pacientes ventilados por fracaso respiratorio agudo así como los de Pomarede y col. (153) sobre 29 niños prematuros ventilados por -- distress respiratorio neonatal muestran que durante la ventilación mecánica se elevan las cifras de ADH plasmáticas, pero ninguno de sus pacientes tuvieron los hechos clínicos completos de la SIADH, por lo que piensan que las hipervasopresinas pueden ser compensatorias a una respuesta renal disminuida a la hormona antidiurética o a que las pérdidas extrarrenales - del agua (circuito del ventilador o transpiración) serían responsables del estímulo osmótico y las cifras normales de osmolaridad serían mantenidas al precio de una hipersecreción de hormona antidiurética.

Moylan y col. (140) han mostrado en los niños con fracaso respiratorio los mismos hechos, llamando la atención la frecuencia con que aparecen edemas pulmonares que ceden a la restricción de líquidos y diuréticos, mejorando grandemente de este modo la oxigenación.

10.10.6.-

Diversas drogas pueden inducir la aparición de SIADH tales como la oxitocina comercial al estar contaminada con pequeñas cantidades de ADH, aunque la oxitocina sintética muestra la misma propiedad.

La vincristina puede provocar también este cuadro.- Pasados 4 a 10 días del inicio del tratamiento con ella puede aparecer una hiponatremia severa que suele coincidir con aparición simultánea de neuropatía periférica (63). La vincristina puede producir proliferación epitelial en los túbulos colectores renales, lugar de concentración renal. Estos cambios -- pueden romper o alterar la integridad de las membranas en esta parte de la nefrona, pudiendo originar un estado antidiurético no relacionado a la ADH. El hallazgo, sin embargo, de valores elevados de ADH hace que no sea necesario invocar mecanismos extrarrenales de la hiponatremia. El mecanismo de producción de la SIADH no está aclarado. Podría tratarse de que la droga alterara o lesionara vías neuronales aferentes peri-

féricas con lo que podrían estar alterados los impulsos periféricos mediados por volumen (163), o más bien, la SIADH sería debida a un efecto neurotóxico directo sobre el hipotálamo, tracto neurohipofisario o sobre la neurohipófisis (200).- La aparición de la secreción inadecuada de hormona antidiurética no impone la suspensión de la droga, pero sí impone un tratamiento adecuado por medio de restricción de líquidos para obviar las importantes alteraciones hidroelectrolíticas -- que puede ocasionar en estos pacientes ya gravemente enfermos.

10.10.7.-

En diversos desórdenes metabólicos existen niveles altos de ADH inapropiadamente altos para el estado de hidratación que explican algunos de los síntomas, aunque no está claro el porqué.

La enfermedad de Addison se asocia en general a hiponatremia y a incapacidad de excretar una carga acuosa por eliminación de cantidades adecuadas de agua libre y orina persistentemente concentrada. También es característico la pérdida continuada de sodio, que es consecuencia al menos en parte de la deficiencia de aldosterona, que es el hecho básico de la enfermedad. Si la SIADH juega un papel en producir la retención de agua y la pérdida de sal, es incierto. Los niveles de ADH en la enfermedad de Addison está elevados de modo ina-

decuado para el estado de hidratación (3). Hay evidencia de - que el incremento en la excreción de agua libre por la admi-- nistración de esteroides puede ser debida a reducción de la - concentración anormalmente elevada de la ADH circulante (3).

En algunos pacientes la hiponatremia y la orina ing propiadamente concentrada se encuentran incluso cuando la FGR está en límites normales, lo que sugiere liberación anormal - ADH. La expansión del volúmen extracelular puede restaurar la capacidad de excretar el agua libre incluso sin aumento conco mitante en la FGR, pero no es posible decidir si la expansión afecta a la excreción de agua deprimiendo la reabsorción pro- ximal del sodio e incrementando el suministro de sodio al asa de Henle o inhibiendo la liberación de ADH (187).

La observación de que el alcohol no diluye la orina en los Addison puede interpretarse como una evidencia contra- una anormalidad en la liberación de ADH, pero no puede excluir se tal posibilidad dado que es bien conocido que el alcohol - puede ser inefectivo en presencia de un fuerte estímulo al hi potálamo.

Las mediciones de la AVP plasmáticas en la insufi-- ciencia adrenal no han resuelto este problema, pues si bien - Dingman y col. (43) han encontrado valores altos de AVP_p que no se normalizan con el remplazamiento de volúmen. Ahmed y --

col. (3) y Kleeman y col. (98) anotan que los mineralocorticoides restauran por completo la diuresis, inhibiendo la secreción de ADH.

Los pacientes con hipotiroidismo pueden ser incapaces de excretar cargas acuosas y pueden desarrollar hiponatremia y pérdida urinaria de sodio sin evidencia de insuficiencia adrenal o renal. La urea y los 17-hidroxycorticosteroides están en límites normales en plasma. En todos los pacientes a los que se les ha restringido la ingesta de líquidos han retenido sodio por lo que se ha propuesto que la secreción inadecuada de ADH es responsable del distrubio electrolítico. La pronta dilución de la orina trás la administración de alcohol proporciona evidencia indirecta de que la ADH juega un papel central en el defecto de la excreción del agua.

En ovejas tiroidectomizadas se han encontrado niveles basales de ADH en plasma 4 veces más altos y velocidades de producción 12 veces superiores que en animales control. -- Robles-Valdés y col. (165) en un niño hipotiroideo han encontrado los hechos de la SIADH, pero no determinaron la hormona antidiurética.

En general, trás la administración de tiroxina la SIADH desaparece pero esto no arroja ninguna luz sobre el mecanismo subyacente y enfatiza que la definición del papel de la ADH espera mediciones de la AVP plasmática.

En pacientes con hipopituitarismo puede verse la -- aparición de los hechos clínicos de la SIADH (96). La determi-- nación de la ADH con técnicas de bioensayo ha mostrado que es-- tá inapropiadamente alta y que disminuye tras la administra-- ción de esteroides (3). La cortisona corrige la anormalidad - de la dilución urinaria aunque no produce incremento concomi-- tante en la FGR o en la excreción de solutos lo que sugiere - que la insuficiencia adrenal es primariamente responsable del defecto. El posible papel del hipotiroidismo en producir re-- tención de agua en el panhipopituitarismo no ha sido investi-- gado.

Los pacientes con fracaso cardíaco e hiponatremia - se ha demostrado que tienen una limitación en la formación de agua libre en respuesta a una carga acuosa (14). Esta limita-- ción en la formación de agua libre y subsiguiente retención de agua son en parte atribuibles a excesiva reabsorción proximal tubular de sodio y agua con disminución en el suministro de - sodio a los sitios de dilución en el asa de Henle. Por otro - lado, la presencia de actividad antidiurética en suero y orina coincidiendo con natremias bajas hace pensar en la posibi-- lidad de que la secreción inadecuada de ADH pueda contribuir al defecto en la excreción de agua y el desarrollo de hipona-- tremia. Como el alcohol puede inducir a diuresis de agua li-- bre en estos pacientes se piensa que la ADH juega algún papel. La virtual ausencia de sodio en la orina, que es un hecho atí--

pico para la SIADH, puede atribuirse al disturbio primario en la regulación del sodio que precede largo tiempo al desarrollo de la hiponatremia.

En ciertos pacientes con cirrosis hay una disminución de la diuresis acuosa en respuesta a cargas acuosas e hiponatremia. Si bien el defecto puede ser atribuido como en los cardíacos a una reabsorción excesiva proximal de agua y sodio y se ha informado de aumento de concentración de material anti diurético en orina y plasma, el problema no está suficientemente aclarado.

10.10.8.-

En adultos se han informado dos casos de SIADH idiopáticos (10) y en niños Skowsky y Fisher (194) han reportado un caso de una niña de 3 meses de edad en que se descubrió accidentalmente hiponatremia, persistiendo con ella hasta los 20 meses de edad en que tuvo ataques convulsivos secundarios a intoxicación acuosa. Entre los 24 a 39 meses tuvo otro episodio convulsivo semejante. La determinación de ADH por RIA - en este momento mostro que tenía unos valores muy elevados. - No encontraron ninguna alteración que explicara el cuadro por lo que la etiquetaron de idiopática. El fracaso de cierre de la fontanela anterior les sugiere la posibilidad de que tuviera una anomalía en el desarrollo del cerebro anterior, ---

aunque con este defecto solamente se han descrito deficiencias de GH y de ADH. También Friedman y col. (68) encuentran en un niño con hipoplasia medio-facila SIADH idiopática con valores muy elevados de AVP en plasma, sugiriendo que la liberación - de ADH puede ser causada por una incapacidad por parte del hi potálamo en responder a estímulos inhibitorios, a pesar de la normalidad de los estímulos excitatorios para la liberación - de ADH.

11. TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad productora de la SIADH es -- fundamental, en especial de las causas infecciosas agudas. La corrección efectiva de la severa hiponatremia puede dar lugar a que haga efecto el tratamiento.

El uso de suero salino hipertónico para elevar la hiponatremia es una medida que solo debe usarse en los casos en que la hipotonicidad sea tan intensa que comprometa la vida. Se debe tener -- presente que esta medida es transitoria, pues por la expansión -- que existe de espacio extracelular, el sodio administrado se eliminará prontamente.

El método más simple y con frecuencia eficaz es el realizar una restricción de líquidos a 2/3 de las necesidades basales, ya que la retención de agua y no la pérdida de catión es el trastorno primario y por tanto, las maniobras que produzcan un balance -- negativo de agua serán más eficaces que aquellas que produzcan un balance positivo de catión.

A veces, sin embargo, sin alguna contracción del espacio ex-- tracelular por medio de un diurético, es difícil conseguir un resultado satisfactorio. El uso de un diurético lo que pretende es conseguir un balance negativo de agua para elevar la osmolaridad a 270 mOsm/Kg. Este balance negativo se puede obtener en 12 horas administrando furosemida a 1-2 mg/Kg/dosis, hasta obtener la pérdida deseada. Las pérdidas urinarias de sodio y potasio se miden --

y reemplazan con una solución de cloruro sódico al 3% si se producen. Si la suma de sodio y potasio en orina es menor que la suma de estos cationes en suero, la concentración de sodio plasmático se incrementará independientemente del nivel de osmolaridad alcanzada y aunque no se haga reemplazamiento de catión. Por otro lado, la furosemida es efectiva en la SIADH debido a que paradójicamente produce una orina hipotónica vasopresin-resistente, como en otras situaciones edematosas (84).

El uso de un diurético potente para generar un volúmen grande de una orina isosmolar, aunque rápido y efectivo, es molesto y requiere monitorización continua de la eliminación urinaria. No es práctico en las formas prolongadas de SIADH.

Para estas formas actualmente se disponer de varias drogas: La demeclociclina que al ser un derivado de las tetraciclinas plantea los mismos problemas que éstas, y aunque usado en adultos -- (77) en niños no existe experiencia. La otra droga es el litio - (224).

El litio juega un papel crítico en el micromedio celular inhibiendo la liberación hormonal a nivel central y sobre todo impidiendo la activación hormonal de la adenociclasa por bloquear el AMPc. En el caso de la ADH, el litio bloquea su acción en los túbulo distales y colectores, induciendo una diabetes insípida nefrogénica en el sentido de que el mecanismo hipotálamo-hipofisario para la secreción de ADH permanece casi intacto, pero hay un -

defecto, absoluto en la respuesta del epitelio tubular renal a la hormona (119).

La dosis que se debe alcanzar en sangre debe variar entre - 0.3 a 0.6 mEq/l., menor que la usada en las psicosis maníaco-de--presivas, para evitar manifestaciones tóxicas (7, 129).

En pediatría existe una experiencia limitada con esta nueva-droga pero los trabajos de Baker y col. (6) y de Casado y col. - (28) parecen demostrar que en un próximo futuro podrá usarse con seguridad en enfermedades características por una activación excesiva de adenilciclasas.

OBJETO E HIPOTESIS
DEL TRABAJO

OBJETO E HIPOTESIS DE TRABAJO

Siendo la ADH, una hormona de reciente conocimiento, y cuya - determinación por RIA se realiza solo desde hace pocos años, quedan por aclarar numerosos aspectos e interrelaciones hormonales.

Nos propusimos, en primer lugar, montar la técnica de determinación mediante RIA de la AVP, en colaboración con el laboratorio - de Metabolismo y Nutrición, que todavía no había sido realizada en nuestro país y estudiar la SIADH en niños.

Los estudios preliminares han sido dirigidos a:

- 1º. Realizar la técnica de RIA y ver valores basales así como tras diversos estímulos ver cómo se modifica.
- 2º. Estudiar la SIADH en niños, seleccionando para ello aquellos ingresados en la UCI pediátrica y que tuvieran los - criterios de SIADH, expuestos en la introducción, determinando diariamente en sangre, hematocrito, urea, Na, K, Cl. y osmolaridad y en orina de 24 horas la excreción de Na y la osmolaridad. Al mismo tiempo, se determinó AVP plasmática en dos momentos de la evolución, en la fase A hipona trémica y en SIADH, y en la fase B normonatrémica o de - normalización del cuadro.

Asimismo se determinó la excreción de aldosterona - urinaria en estas dos fases. Se excluyeron todos los niños

con estados hiponatremicos, dudosos por haber tenido pérdidas gastrointestinales de Na y/o estar deshidratados.

Todas las determinaciones se realizaron según protocolo de métodos y se aprovecharon como parte del control sistemático del tratamiento que realizamos en todos los niños ingresados en la UCI pediátrica.

3a. Como la mayoría de nuestros casos de SIADH son niños intervenidos quirúrgicamente, hemos querido ver en un grupo de ellos, cómo evolucionaba la AVP plasmática durante las fases pre-anestésica y anestésica, de tracción visceral y al cierre quirúrgico de la herida operatoria.

Queremos comprobar:

- A) Duración de la SIADH en niños operados.
- B) Si existe relación entre niveles de AVP en plasma y niveles de Na plasmáticos.
- C) Si existe relación entre niveles de AVP en plasma y excreción urinaria de Na.
- D) Si la excreción urinaria de Na se relaciona con la TcH_2O .

- E) Cual es la eliminación urinaria de Na en este síndrome y con que parámetros de los estudiados se relaciona mejor.
- F) Si la excreción urinaria de Na depende o se influencia - con la excreción urinaria de aldosterona.
- G) Si la administración de líquidos y la administración de electrolitos altera en algún sentido, las variaciones - electrolíticas de estos enfermos.
- H) Si existe relación entre la osmolaridad urinaria, la - TcH_2O y los niveles plasmáticos de AVP.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

1.- MATERIAL

Nos referimos en este apartado al material humano, ya que los materiales técnicos y de laboratorio se describen en el capítulo siguiente.

A) Experiencias en sujetos normales.

Hemos estudiado la AVP plasmática en 8 niños sanos, extra^yéndoles sangre a las 9 h. La ingesta de agua en estos niños fue libre, no habiéndoles impuesto previamente ni ingesta ni restricción de líquidos.

La extracción se realizó en posición sentada, pero previamente estaban todos de pie.

B) Experiencias en sujetos normales en ayunas.

Hemos estudiado en tres varones sanos, los valores basales de AVP trós 10⁺ h. sin ingerir ni beber nada. La extracción se realizó a las 9 h. y en posición de pie. Inmediatamente se les administró 10 cc/Kg. de agua y se les pidió que fumaran un cigarrillo (eran fumadores), extra^yéndoles seguidamente sangre.

C) Experiencias en sujetos normales en ayunas y con estímulos.

Hemos valorado AVP en 4 adultos sanos, 3 varones y 1 hembra, tras 12 h. sin ingerir nada. Comenzada la prueba basal a las 9 h. inmediatamente de la extracción se les dió furosemina, 80 mgr., oralmente, extrayendo sangre a las 10 h., 11 h., y 12 h. Trás esta última extracción se les dió a beber 20 cc/Kg. de agua durante 1/2 h., extrayendo sangre a los 10' y a los 30' de finalizada la carga acuosa. Durante toda la prueba permanecieron en decúbito, levantándose momentáneamente para orinar.

D) Experiencias en sujetos con SIADH.

Hemos estudiado 16 niños durante un número variable de días, dependiendo de la duración de la SIADH, durante la fase hiponatémica inicial y trás la fase normonatémica. En los casos 6 y 10 los hemos estudiado en 2 periodos de tiempo distintos, siendo el caso 10, el 2º periodo, probablemente vincrisul o dactinomicin-inducido.

Hemos valorado en sangre y orina los datos programados en el apartado objeto e hipótesis de trabajo.

Los datos clínicos más sobresalientes de cada caso quedan recogidos a continuación.

CASO 1.- M.M.M. Hª nº 103.105

Edad 13 años, Peso 33 Kg., Talla 148,9 cm. Varón.

DIAGNOSTICO: Quiste hidatídico en base del pulmón izquierdo. Se opera realizándose extirpación quirúrgica del quiste y resección completa de la periquística. Pasa a UCI.

BALANCES : Líquidos administrados 1535 cc/24 h., o sea 46,45 cc/Kg/día igual a 1,93 cc/Kg/hora.

Na Administrado: 69,75 mEq/24 h., o 2,11 mEq/Kg/24 h.

CASO 2.- J.R.V. Hª nº 102.524

Edad 6 años, Peso 16,5 Kg., Talla 111 cm. Varón.

DIAGNOSTICO: Quiste hidatídico en base del pulmón derecho. Se realiza extirpación quirúrgica del quiste y resección completa de la periquística. Pasa a UCI.

BALANCES : Líquidos administrados 1000 cc/día o sea 59,52 cc/Kg/24 h. igual a 2,48 cc/Kg/hora.

Na Administrado 46,5 mEq/día, o sea 2,76 mEq/Kg/día.

CASO 3.- J.M. L.C. Hª nº 103.182

Edad 6 años, Peso 18 Kg., Talla 114 cm. Varón.

DIAGNOSTICO: Masa quística unilocular en pulmón izquierdo en el lóbulo inferior. Se realiza extirpación del quiste hidatídico y periquística.

BALANCES : Los dos primeros días se administran líquidos a razón de 675 cc/día, o sea, 37,5 cc/Kg/24 h. y los siguientes 926 cc/24 h., o sea, 51 cc/Kg/día, igual a 2,14 cc/Kg/hora.

Na Administrado: Los dos primeros días 20,92 mEq/día, o sea, 1,16 mEq/Kg/día y los días siguientes 27,9 mEq/día, igual a 1,55 mEq/Kg/24 horas.

CASO 4.- J.G.M. Hª nº 103.357

Edad 3 1/2 años, Peso 14,5 Kg., Talla 93 cm. Varón.

DIAGNOSTICO: Hidatidosis pulmonar en lóbulo superior derecho, realizándose quistectomía de dos quistes completos. Al cerrar la pared torácica, se produce obstrucción del tubo endotraqueal, precisando desintubación y reintubación, sufriendo

paro cardíaco durante 2 minutos, del que se recupera, pasando a la UCI. Tiene durante la primera semana coma grado II con movimientos de decorticación e intenso sufrimiento cerebral difuso, recuperándose la actividad bioeléctrica cerebral normal a los 12 días así como el estado de conciencia. A los 13 días comienza la rehabilitación motora por quedar con un cuadro de hipertonía de extremidades inferiores.

BALANCES : Líquidos administrados los 4 primeros días - 824 cc/día, o sea, 56 cc/Kg/24 h., igual a - 2,36 cc/Kg/24 horas. Los días siguientes se administran 620 cc/día, igual a 42,7 cc/h., igual a 1,78 cc/Kg/hora.

Na Administrado: Los 4 primeros días 41,36 mEq/24 horas, - igual a 2,13 mEq/Kg/24 horas.

CASO 5.- E.M.R. nº 102.074

Edad 12 años, Peso 36 Kg., Talla 141 cm. Varón.

DIAGNOSTICO: Hidatidosis múltiple hepática. Es operado - extirpándole 17 quistes con marsupialización.

BALANCES : Líquidos administrados 1300 cc/día, igual a 36 cc/Kg/24 h., es decir, 1,5 cc/Kg/hora.

Na Administrado: 50,45 mEq/24 horas o 1,67 mEq/Kg/24 h.

CASO 6.- A.B.M. Hª nº 103.824

Edad 6 años, Peso 14,5 Kg., Talla 99,5 cm. Hembra.

DIAGNOSTICO: Inicialmente es intervenido de bronquiectasias congénitas en apex del pulmón derecho y 24 días más tarde de 2 quistes hepáticos, situado uno en la superficie diafragmática derecha y el otro en el borde hepático superficial de recho, realizándose quistectomia.

BALANCES : Líquidos administrados 808 cc/Kg/día, es decir, 55,7 cc/Kg/día que corresponde a 2,32 cc/Kg/h.

Na Administrado: 41,36 mEq/día, o sea, 2,85 mEq/Kg/24 horas.

CASO 7.- RA.A.G. Hª nº 102.130

Edad 10 meses, Peso 10 Kg., Talla 68 cm. Hembra.

DIAGNOSTICO: Carcinoma de saco vitelino. Se le realiza Wetheim. Pasa a UCI. Cinco días más tarde es

reintervenida de hernia estrangulada en el espacio retroperitoneal.

BALANCES : Líquidos administrados 900 cc/día, o sea, 90 cc/Kg/24 horas, igual a 3,75 cc/Kg/hora.

Na Administrado: 46,5 mEq/24 horas, igual a 4,65 mEq/Kg/día.

CASO 8.- A.B.A.Z. Hª nº 102.906

Edad 4 años, Peso 13,6 Kg., Talla 102 cm. Hembra.

DIAGNOSTICO: Neuroblastoma abdominal grado IV-S. El día de la operación se pone Vincrisul 1 mg IV y ciclofosfamida 370 mg IV durante 5 días, repitiendo el vincrisul al 5º día.

BALANCES : Líquidos administrados 1000 cc/día, igual a - 73,5 cc/Kg/24 horas, que corresponde a 3 cc/Kg/hora.

Na Administrado: 51,7 mEq/día, o sea, 3,8 mEq/Kg/24 horas.

CASO 9.- S.R.V. Hª nº 103.564

Edad 3 años, Peso 14 Kg., Talla 90,5 cm. Hembra.

DIAGNOSTICO: Neuroblastoma abdominal grado IV con metástasis óseas. Se le extirpa el riñón suprarrenal derecho. Se le pone farmiblastina el día de la intervención y durante 3 días a 12,5 mg IV/día.

BALANCES : Líquidos administrados 1010 cc/día, igual a - 73 cc/Kg/día que corresponde a 3 cc/Kg/hora.

Na Administrado: 46,5 mEq/día igual a 3,32 mEq/Kg/24 horas.

CASO 10.- MA.C.H. Hª nº 101.537

Edad 6 años, Peso 19 Kg., Talla 114 cm. Hembra.

DIAGNOSTICO: Rabdomiosarcoma abdominal retrovesical embrionario. Se extirpa en su totalidad. Se pone - Vincrisul IV a 1,5 mg/m² el día de la intervención y el 5º y ciclofosfamida los 5 primeros días a 600 mg/m². Los días 8, 9, 10 y 11 se pone Actinomicina D a 0,15 pg/Kg/día IV.

BALANCES : Líquidos administrados 800 cc/día, igual a 42 cc/Kg/día, que corresponde a 1,75 cc/Kg/hora.

Na Administrado: 45 mEq/día, igual a 2,37 mEq/Kg/día.

CASO 11.- M.D.S. Hª nº 103.777

Edad 12 años, Peso 38 Kg., Talla 140 cm. Hembra.

DIAGNOSTICO: Meningitis tuberculosa.

BALANCES : Líquidos administrados 1100 cc/día los 7 primeros días, igual a 28,94 cc/Kg/día ó 1,20 cc/Kg/hora. Los días siguientes 1800 cc/día, igual a 47 cc/Kg/día, ó 1,97 cc/Kg/hora.

Na Administrado: Los 7 primeros días 56,87 mEq., igual a 1,496 mEq/Kg y a partir de la semana 93,06 mEq/día, o sea, 2,44 mEq/Kg/día.

CASO 12.- D.S.M. Hª nº 102.567

Edad 13 meses, Peso 8,600 Kg., Talla 78 cm. Varón.

DIAGNOSTICO: Ependimoblastoma cerebral. Se extirpa 3/4 partes del hemisferio derecho.

BALANCES : Líquidos administrados durante los 3 primeros días 950 cc/día, es decir, 110 cc/Kg/día, igual 4,6 cc/Kg/hora y los restantes 620 cc/día, - igual a 72 cc/Kg/día que corresponde a 3 cc/Kg/hora.

Na Administrado: Los tres primeros días 31 mEq/día, o sea, 3,6 mEq/Kg/24 horas, y los restantes 23,25 - mEq/día que corresponde a 2,7 mEq/Kg/24 horas. El día 2 se dió un suplemento de 40 mEq en una dosis IV y 10 mg. de furosemda.

CASO 13.- J.C.M. Hª nº 103.709

Edad 3 años y 8 meses. Peso 12 Kg., Talla 95 cm. Varón.

DIAGNOSTICO: Masa en 4º ventrículo ramificada a cerebelo y que corresponde a proceso fibrosos inespecífico. Se extirpa parcialmente.

BALANCES : Líquidos administrados 525 cc/día, igual a 43, 75 cc/Kg/día, que corresponde a 1,82 cc/Kg/h.

Na Administrado: 31 mEq/día, o sea 2,58 mEq/Kg/24 horas.

CASO 14.- J.F.V.H. Hª nº 103.516

Edad 7 años, Peso 23,8 Kg., Talla 118 cm. Varón.

DIAGNOSTICO: Lesión osteolítica de hueso occipital con reacción perióstica en estallido. Se abre y por las características del tumor se toma solamente biopsia. Meningosarcoma.

BALANCES : Líquidos administrados 1030 cc/día, igual a 43,27 cc/Kg/día que corresponden a 1,8 cc/Kg/hora.

Na Administrado 64,63 mEq/día, o sea, 2,71 mEq/Kg/día.

CASO 15.- E.O.V. Hª nº 101.538

Edad 5 años, Peso 25 Kg., Talla 114 cm. Varón.

DIAGNOSTICO: Tumor talámico izquierdo. Astrocitoma grado I.
Se extirpa parcialmente la masa que tiene aspecto quístico infiltrante.

BALANCES : Líquidos administrados 1000 cc/día, igual a - 40 cc/Kg/día que corresponde a 1,66 cc/Kg/h.

Na Administrado: 51,7 mEq/día, o sea, 2,06 mEq/Kg/24 horas.

CASO 16.- J.M.R. Hª nº 103.545

Edad 17 meses, Peso 10,6 Kg., Talla 81 cm. Varón.

DIAGNOSTICO: Craneofaringioma. Se extirpa parcialmente el tumor. Pasa a UCI. Al tercer día comienza con hematemesis y melenas durante dos días, prec

sando transfusiones de sangre, cimetidina IV continua, lavado gástrico con suero salino - helado y dieta antiácida. De nuevo se repite el cuadro 5 días más tarde, se controla del mismo modo. Al 7º día inicia un cuadro hipertensivo arterial, con elevaciones arteriales de 22/15 (sistólica/diastólica) de modo anárquico, aunque con un claro predominio vespertino y nocturno. Se controla de modo incompleto con dia óxido. La renina en dos ocasiones realizada durante estos episodios estaba elevada, por lo que se pone tratamiento con propranolol, controlándose satisfactoriamente las crisis hipertensivas, así como normalizándose la renina plasmática. Actocortina 50 mg /día, tras la operación durante los 12 primeros días.

BALANCES : Líquidos administrados durante los 4 primeros días 700 cc día, es decir, 66,03 cc/Kg/día, igual a 2,75 cc/Kg/hora. Posteriormente 900 cc/día, igual a 84,9 cc/Kg, que corresponden a 3,53 cc/Kg/hora.

Na Administrado: 46,5 mEq/día, igual a 4,38 mEq/Kg/día.

METODOS

2.- METODOS

En este apartado describiremos la metodología que empleamos para realizar nuestros trabajos.

Debido a que en parte todas ellas son originales, no incluiremos los resultados del proceso de montaje de estas técnicas en este apartado, sino en el correspondiente a los RESULTADOS de esta tesis, puesto que constituyen de por sí una aportación en muchos aspectos nueva y completamente original en el momento que las realizamos.

Describiremos sucesivamente las técnicas siguientes:

RIA DE AVP 2.1.

OSMOLALIDAD 2.2.

OTRAS DETERMINACIONES 2.3.

2.1.- RIA DE LA AVP

2.1.1.- OBJETO

La determinación de hormonas protéicas por medio de RIA, ha sido rápidamente acogida desde su descubrimiento. - No obstante, algunas RIAs permanecen aún poco manejables, - debido a la dificultad de su puesta a punto. Al iniciar - nuestro trabajo con la RIA de AVP, aún existían dificultades que hacían que ésta sólo funcione en unos pocos laboratorios en el mundo.

Nuestra intención, en principio, fué pues el montaje de la técnica radioinmunoanálítica, tratando de lograr - una estabilización de la misma, para utilizarla luego con - fines ya expresados en el apartado "Objeto de la Tesis".

2.1.2.- MATERIALES

Soluciones Tampón:

- Tampón Veronal, conteniendo EDTA 744 mgrs, albúmina humana 300 mgr., L cystina 3.2 mgr., Cl Na 1636 mgr., g veronal (barbital) 728 mgr. en 190 ml. de agua bi destilada. pH = 8

- Tampón fosfato 0,05 M, pH = 7,4
Conservar a + 4°C
Uso: Marcaje de la hormona

Solución de Cloramina T

4 μ m/ml (40 μ g/10 ml.) con tampón de buffer fosfato de 0,05 M, pH 7,4.

Esta solución debe prepararse inmediatamente antes de su uso.

Uso: Marcaje de la hormona (agente oxidativo catalizador).

Soluciones con albúmina (BSA), pH 7,4

Albúmina humana 250 μ g/ml.

Uso: Marcaje de la hormona (agente antioxidativo).

Suspensión de Charcoal

4 gr. de charcoal en 100 ml. de buffer fosfato pH 7,4 con Dextrano T-70, 750 mg.

Columnas de Sephadex

Se utilizan columnas de 30 x 1 cm, rellenas de Sephadex G-25, equilibrada con una solución 0,25% ClH y 99,75% Albúmina humana (1,25 mg/ml.).

Hormonas

Hemos utilizado la hormona que nos proporcionó Sigma (360 y 400 Iu/ml). La hormona contenía 360 y 400 Iu/ml de AVP liofilizada y se aconsejaba su reconstitución mediante buffer fosfato 0,01 M, salino 0,15 M.

Una vez diluída la hormona se separaban fracciones - de 1 o 2 ug que se conservaron en congelación al objeto de ser empleadas posteriormente sin sufrir más que una descongelación.

Anticuerpos

Junto con las hormonas, recibimos cantidades apropiadas de anticuerpos obtenidos todos ellos por inmunización de conejos con AVP sintética, unida a tyroglobulina humana.

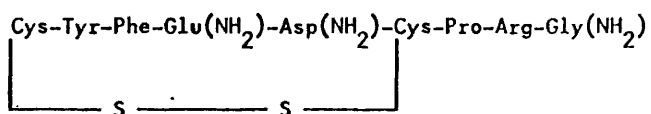
AVP antisuero-G reconstituido en 1,1 ml. de agua bi-destilada.

Iodo radiactivo

Se utilizó el precedente de Amershan (Inglaterra) en forma isotópica I^{125} . Los envíos se realizan en viales herméticos conteniendo 1 o 5 mCi del iodo radiactivo isotópico con actividad específica de alrededor de 15 mCi/gr, disuelto en solución de NaOH a pH 8 a 11.

2.1.3.- METODO DE MARCAJE DE AVP: RADIOINMUNOENSAYO

La hormona antidiurética humana (arginina-vasopresina -AVP) es un octapéptido de Pm 1080 Dalton que presenta la siguiente estructura:



El proceso de radioinmunoensayo transcurre en varias etapas bien diferenciadas.

1º. MARCAJE DE LA HORMONA

El marcaje de la hormona se basa en la propiedad del anillo aromático del aminoácido tirosina (Tyr) - de poder unirse a varios átomos de yodo. Esta incorporación se realiza en el transcurso de una reacción de oxidación-reducción entre el NaI^{125} y la cloramina T que actúa como agente oxidante.

En Esta reacción se utiliza un exceso de albúmina - para parar la reacción, ya que si ésta no se detiene se podrían producir yodaciones múltiples en el anillo aromático de la tirosina. El proceso experimental es el siguiente:

Se disuelven 2 ug de AVP en 10 ul de buffer fosfáto 0,05 M a pH 7,4, se mezclan con 10 ul de una solución de cloramina T que contiene 4 ug/ul 25 ul de buffer y por último 500 uCi de NaI^{125} . La mezcla se lleva a cabo en un tubo de plástico y se agita durante 90 seg., transcurridos los cuales se añaden 100 ul de una solución de albúmina humana (250 ug/ul) para parar la reacción.

Para separar la hormona marcada del resto de los reactivos presentes se efectúa una cromatografía en columna de Sephadex G-25. Las características de esta columna son dimensiones 30 x 1 cm, equilibrada -- con una solución 0,25% A.cH y 99,75% albúmina humana (1,25 mg/ml). La elución de la columna se realiza -- con la misma solución de equilibrado. El eluido se recoge en fracciones de 24 gotas/min. en un colector automático. El pico correspondiente a la hormona marcada aparece entre las fracciones 70 a 100; el perfil resultante se muestra en la figura 4.

Las fracciones recogidas en la cromatografía se ensayan con el anticuerpo anti-AVP. Para ello se incuban 5 ul de cada fracción con 100 ul de una solución anticuerpo 1:1000 durante 48 horas, transcurridas las cuales, se procede a separar la hormona marcada unida al anticuerpo de la hormona marcada libre. Esto -

se hace mezclando las fracciones con 100 ul de una - solución de carbón activado (casa Sigma) y dextrano- T 70. El carbón activado es capaz de fijar en su superficie moléculas de AVP marcadas libres, mientras- que no puede retener las moléculas de la hormona uni da al anticuerpo. Mediante una centrifugación a 3500 rpm durante 30 min. separamos la fase sólida de la - líquida, que se aspira, y medimos la actividad del - residuo sólido, es decir, de la hormona libre. De es te modo podemos conocer la capacidad antigénica de - la hormona que hemos marcado.

2º. EXTRACCION DE LA ADH DEL SUERO

Dados los niveles tan bajos en que está presente normalmente la hormona en el suero, se hace necesario proceder a una extracción de ésta en el suero con el fin de aumentar la concentración de la hormona en el volumen de ensayo.

Existe una gran variedad de métodos de extracción que utilizan diversos agentes de extracción: Vycor,- Florisil, Bentonita, Acetona en medio ácido, etc. -- Trás probar estos 3 últimos, nos decidimos a utilizar la Bentonita dado que ofrecía una mayor recuperación.

El proceso de extracción se realiza a 4°C del modo siguiente:

Se extrae la sangre y se pasa a tubos conteniendo EDTA o heparina. se centrifuga en frío a 3500 rpm durante 30 min. (Sorval. RC-5 Superspeed refrigerated Centrifuge). Se toman 2 ml de suero a los que se le añaden 200 ul de una solución de Bentonita (60 mg/ml). Se agitan los tubos durante 15 min.; se aspira el sobrenadante y el precipitado se lava con 500 ul. de agua bidestilada. Se vuelve a centrifugar durante 10 min. a 3500 rpm. El sobrenadante se aspira y el precipitado se lava con 500 ul de ClH 0,1 N, centrifugando durante 10 min. a 3500 rpm. El sobrenadante se aspira y se extrae el residuo con una mezcla de acetona 80% y ClH 1 N 20%, se agita durante 20 min., se centrifuga a 3500 rpm y se recoge el sobrenadante. Se repite el proceso. El sobrenadante se lleva a sequedad en corriente de nitrógeno en un baño a 40-50°C.

3º. PROCEDIMIENTO DE RADIOINMUNOENSAYO

Para poder determinar la cantidad de hormona presente en una muestra es necesario tener un método de ensayo suficientemente sensible cosa que en el caso de la ADH es bastante difícil dados los niveles tan

bajos en que se encuentra (10^{-12} M).

El radioinmunoensayo está basado en una reacción de competencia entre dos compuestos con propiedades similares que al enfrentarlos a un tercer compuesto es capaz de reaccionar con ambos. En nuestro caso - los compuestos que van a competir son la hormona marcada y la hormona fría, que van a establecer un equilibrio de competencia entre ambos al enfrentarlos al anticuerpo, que se ha obtenido en conejos por conjugación de la AVP con tyroglobulina bovina.

Para medir la cantidad de hormona en una muestra se necesita disponer de un sistema de referencia. Este sistema lo constituye la denominada curva standard o curva patrón. Esta curva se construye enfrentando cantidades conocidas de hormona "fría" a cierta cantidad de hormona marcada en la reacción con el anticuerpo. El método que se sigue para construir la curva standard es el siguiente:

- Preparar soluciones desde 1 pg/tubo hasta 40 pg/tubo de AVP
- Mezclar la hormona fría (AVP), la hormona marcada (≈ 2000 cpm) el anticuerpo (dilución inicial 1/8000).

- Incubar esta mezcla durante 48 h. a 42C.
- Transcurridas las 48 h. se añaden 100 ul de la suspensión de carbón activado antes citada.
- Centrifugar durante 30 min. a 3500 rpm, aspirar el sobrenadante y medir la actividad del residuo sólido.

De los datos obtenidos se puede formar la curva-enfrentando los resultados de porcentaje de unión al anticuerpo frente a la concentración de la hormona - fría, expresada en forma logarítmica.

La muestra con cantidad desconocida de hormona - se somete al mismo proceso de enfrentamiento con la hormona marcada. Con los datos obtenidos se va a la curva standard y de este modo conocemos la cantidad de hormona presente en la muestra. Los resultados se expresan en pg/ml después de las correcciones por -- las pérdidas durante el proceso de extracción.

2.1.4.- CRITERIOS DE PUREZA DE LA HORMONA MARCADA

Método inmunológico: Se utiliza simplemente un test de unión máxima de antígeno-anticuerpo, con especial atención a los tubos de radioactividad inespecífica (BGT). La pureza hormonal vendrá expresado en función directa al porcentaje - de precipitado radioactivo (complejo antígeno-anticuerpo) y en función inversa de la radioactividad inespecífica.

2.1.5.- CALCULO DE LA ACTIVIDAD ESPECIFICA DEL MARCAJE

Se utiliza la ecuación:

$$A.E. = \frac{\% I^{125} \text{ incorporado}}{\text{ug hormona}} \times \text{mCi}$$

Como las condiciones experimentales se mantienen constantes, las pérdidas de la hormona por absorción serán también constantes, y de este modo los valores que se obtienen sirven como medidas relativas de control entre los marcajes.

2.1.6.- METODO DE TITULACION DE ANTICUERPO

Se hacen diluciones sucesivas del liofilizado de los antisueros que nos enviaron, después de hacer la reconstitución según las indicaciones que se adjuntaban.

Las diluciones empleadas en buffer veronal pH 8 fueron 1/4000, 1/8000, 1/16000, 1/32000, 1/64000, 1/128000, -- 1/256000, poniendo el anticuerpo en un volúmen de 50 μ l e in cubando en las mismas condiciones que para la curva standard, en presencia de \pm 2000 c.p.m. de ADH marcada.

La finalidad de estas experiencias es la de determinar las concentraciones necesarias para que el RIA tenga una máxima utilidad en términos de sensibilidad y precisión.

La dilución final escogida es aquella que proporciona un Binding de un 40-50%.

2.1.7.- METODO DE RADIONMUNOENSAYO

El RIA se realiza de acuerdo al protocolo que se explica en la tabla siguiente

PROTOCOLO DE RIA DE AVP

Tubos nº	Contenido	Buffer	AVP	AVP Standard	Suero	Ab.	Check	*
1 2 3	CT	-	20 ul	-	-	-	-	-
4 5 6	RI	100 ul	20 "	-	-	-	100 ul	-
7 8 9	Blanco	50 "	20 "	-	-	50 ul	100 "	-
10 11 12	0,625 pg	-	20 "	50 ul	-	50 "	100 "	-
13 14 15	1,25 "	-	20 "	50 "	-	50 "	100 "	-
16 17 18	2,5 "	-	20 "	50 "	-	50 "	100 "	-
19 20 21	5 "	-	20 "	50 "	-	50 "	100 "	-
22 23 24	10 "	-	20 "	50 "	-	50 "	100 "	-
25 26 27	20 "	-	20 "	50 "	-	50 "	100 "	-
28 29 30	40 "	-	20 "	50 "	-	50 "	100 "	-
.....								
31 32	Suero	-	20 "	-	50 ul	50 "	100 "	-
33 34	"	-	20 "	-	50 "	50 "	100 "	-
.....								

TABLA 1. Tiempo de incubación 48 horas.

* Se incuba durante 10 min. en presencia de carbón activado antes de centrifugar a 3000 rpm a 4°C - por espacio de 30 min., para separar las fracciones libre y ligado.

Todas las experiencias fueron llevadas a cabo en tubos de plástico de 5 x 1 cm, realizándose las incubaciones a + 4°C y la adición de componentes a temperatura ambiente -- (22°C ± 4). Después de cada adición se agitaron mecánicamente los tubos, cubriéndose con parafilm para la incubación.

La distribución de los componentes se realizó con microjeringas Eppendorf como procedimiento considerado de mayor exactitud y posibilidad.

Cada una de las muestras se analizó por duplicado, -- mientras que las curvas standard y las experiencias de montaje de la técnica se realizaron por triplicado (o sextuplicado en el caso de los blancos o "uniones máximas antígeno-anticuerpo" de cada RIA), siendo los tiempos de incubación los reseñados en la tabla 1.

2.1.8.- CURVA STANDARD

Cada punto de esta curva se halla por la media de -- los triplicados correspondientes al mismo, eliminando los valores que se desvíen más o menos de un 5%.

El cálculo se realiza según la fórmula:

$$\frac{B - RI}{T} \times 100$$

En la que: B = Radioactividad del standard
RI= Radioactividad inespecífica
T = Número de cuentas totales

Los resultados obtenidos se llevan al eje de ordenadas, mientras que en las abcisas se representan las diferentes concentraciones que nominalmente se pusieron de hormona fría, en cuantificación logarítmica.

De este modo, en el sistema semilogarítmico se trazan todos los puntos correspondientes y se unen mediante un trazo sinusoidal.

Para determinar la concentración de AVP de un suero-problema, se llevan al eje de ordenadas los valores obtenidos de cada duplicado (o triplicado en su caso) después de ser procesados según la fórmula antes expresada y se busca el correspondiente valor de las abcisas a través de la curva standard, lo cual nos indicará la concentración en pg/ml de la hormona en el suero problema.

SENSIBILIDAD

Es uno de los parámetros más importantes a decidir, dependiendo de los fines a que se vaya a dedicar el RIA montado.

En nuestro caso, necesitamos que el rango de la curva fuera amplio, pues pretendíamos determinar concentraciones tanto en el extremo de máxima sensibilidad como en el opuesto. Según las normas generales de RIA, al aumentar la dilución del anticuerpo, podemos hacer más sensible la curva y viceversa. Uno de los fenómenos que aparecen en diferentes hormonas polipeptídicas es el efecto de "Colgado" de la curva o efecto Hooke en su porción más sensible. Esto se debe evitar en lo posible, ya que esta zona de la curva standard afectada por el efecto Hooke no es utilizable al existir dos valores de las abcisas por un punto de las ordenadas. Del mismo modo, al final de la curva, no se utilizarán las zonas de escasa pendiente, por inducir grandes diferencias en las abcisas con mínimas variaciones en las ordenadas.

REPRODUCTIBILIDAD

De una mezcla de diferentes sueros de mujeres embarazadas, se hicieron varias alicuotas que fueron congeladas a -20°C , siendo utilizadas posteriormente en las RIAs como un suero control y en los tests de unión de antígeno-anticuerpo, para valorar el desplazamiento de la hormona marcada, como vemos en las experiencias posteriores de tiempos de incubación.



ESPECIFICIDAD

Se realizaron curvas standard usando hormona variable oxitocina, lisina-vasopresina y vasotocina al objeto de ver si dichas diluciones hormonales provocaban una variación en el precipitado (complejo AG-Ac) que pudieran hacer pensar en la inespecificidad del Ac antivasopresina.

2.2.- OSMOLALIDAD

Las osmolalidades se determinaron con el Osmómetro Advanced - Modelo 3L, 3W.

Los osmómetros miden los puntos de congelación de los líquidos. El punto de congelación es la temperatura a la cual una solución cambia de estado líquido a sólido. Cuanta mayor cantidad de sales haya disueltas en un líquido, más bajo será el punto de congelación. Para las soluciones diluidas, el punto de congelación es lineal con el número de partículas disueltas.

Para fines prácticos, la osmolalidad es directamente proporcional a la temperatura del punto de congelación:

$$1 \text{ mosm/Kg} = 1,858 \text{ miligrados C.}$$

Osmolalidad: Es la medida de concentración biológica. La unidad de expresión es miliosm/Kg H₂O o simplemente miliosmol.

Osmol: Es el número de partículas que reducirán el punto de congelación de una solución 1,858° C independientemente de que las partículas sean iónicas o moleculares. La osmolalidad es dependiente de la fórmula:

$$\text{Osmolalidad} = O \times n$$

O = Concentración osmótica

N = Número de partículas en que puede disociarse una molécula

Superenfriamiento: La tendencia de cualquier solvente de una solución a enfriarse por debajo del punto de congelación en un estado líquido.

Calor de fusión: Es el calor liberado cuando cristaliza un líquido.

El proceso de cristalización reduce considerablemente el movimiento molecular o unidireccional del estado líquido y esta disminución de energía molecular es liberada en forma de calor. Este calor de fusión calienta una solución superenfriada, produciéndose - la paradoja del calentamiento de la muestra durante la congelación. Para el agua son liberadas 80 calorías de calor por cada gramo que pasa de estado líquido a sólido.

La forma más rápida y precisa para medir el punto de congelación consiste en superenfriar una solución varios grados por debajo de su punto de congelación y entonces se le hace vibrar internamente. Esto inicia simultáneamente la formación de numerosos cristales de hielo. El calor de fusión es liberado y la temperatura de la muestra se eleva y mantiene en equilibrio mientras se mide la temperatura.

La temperatura a la cual tiene lugar este cambio de estado es una función de la composición y concentración de la muestra. El tiempo durante el que se produce esta acción es función de las diferencias de temperatura entre la muestra y su medio ambiente y la capacidad de estos materiales circundantes en conducir calor. El nivel y la temperatura del baño deberán estar equilibrados para -- que el enfriamiento sea rápido, pero no lo suficiente rápido que -- pueda hacer que el superenfriamiento sea incontrolado. Si la sonda o tubo de la muestra está mucho más caliente que la muestra fluirá calor de aquél a la muestra y falseará la curva de congelación.

Constantemente fluye calor de la muestra al baño. Primero para enfriar la muestra y luego para efectuar el cambio de estado. -- Después que todo el calor de fusión sea eliminado, la muestra será hielo sólido y se enfriará hasta que alcance al temperatura del -- baño. La sonda percibe la temperatura en el tubo de la muestra.

2.2.1.- CALIBRACION

Los osmómetros deben ser calibrados contra un patrón. -- La soluciones de ClNa son las mejores. Hay 6 fases operativas:

1º. Enfriamiento rápido

Se coloca el tubo con la muestra en el elevador sobre la cubeta del refrigerador. El tubo descansa sobre-

el resorte del elevador por lo que la parte superior queda por encima de la cubierta. Se hace descender la cabeza completamente. Se ajusta el botón de lectura a la lectura definitiva prevista. ¿Qué sucede?

La muestra es agitada y se enciende el circuito medidor. El tubo es sumergido en el baño y se enfría a una tasa de 0,5 a 2 mm/seg. sobre la escala del galvanómetro.

2º. Enfriamiento lento:

Cuando el proyector del galvanómetro alcance aproximadamente una distancia de 15 mm hacia la izquierda del centro, el enfriamiento deberá tornarse más lento. Alzar la cabeza para tornar más lento el enfriado si se desea.

La tasa de enfriamiento disminuye a medida que la temperatura de la muestra se acerca a la temperatura del baño. Elevando la cabeza reduce la velocidad de enfriamiento todavía más. El proyector del galvanómetro se reduce a menos de 0,5 mm/seg. en 3.

3º. Congelación

Cuando el proyector del galvanómetro alcanza 3 a 20 mm a la izquierda del centro de la escala pulsar el botón 3.

El alambre de agitación vibra violentamente durante 1 segundo. La muestra se congela. El proyector del galvanómetro muestra cómo la temperatura de la muestra se eleva al plateau.

4º. Verificación de cero

Pulsar el botón 4 y cerrar el proyector del galvanómetro. La posición de descenso del galvanómetro se hace coincidir con la línea central de la escala.

5º. Medición

Pulsar el botón 5. Girar el botón de lectura de forma que el proyector del galvanómetro quede en la línea del centro. Continuar centrando el proyector a medida que derive hacia la derecha. Efectuar la lectura cuando se detenga el proyector y permanezca temporalmente en el plateau antes de que empiece a moverse hacia la izquierda.

El circuito de medición se encuentra en alta sensibilidad. El proyector del galvanómetro muestra que la muestra alrededor de la sonda se calienta hasta el plateau, permanece allí temporalmente, enfriándose entonces hacia la temperatura del baño.

68.-

Elevar la cabeza completamente después de cada test. Cuando tenga que apagarse el instrumento al llegar la noche, pulsar el botón 6.

El circuito de medición se conmuta a sensibilidad baja. El tubo de la muestra es elevado. El botón 6 apaga el circuito.

2.2.2.- MATERIAL

- Patrones.
- Tubos de muestra de 2 ml para muestras normales y de 0,2 ml para muestras pequeñas.
- Pipetas limpias y secas.

2.2.3.- PREPARACION

La muestra normal mínima es de 2 ml. Unos 5/8 de la muestra son suficientes. Un exceso de muestra es mejor que demasiado poca.

La muestra pequeña mínima es de 0,2 ml, aún cuando se obtienen mejores resultados con muestras de 0,25 ml.

Hay que asegurarse de que el punto negro de la punta de la sonda esté centrado en la muestra. La temperatura del baño deberá ser de alrededor de 6º C para las muestras de 0,2 ml y de 7º C para las de 2 ml en los alcances de 0 a 2000 mosm y - de 9º C para las muestras de 2 ml por encima de 2000 mosm.

2.3.- OTRAS DETERMINACIONES

La determinación de Sodio y Potasio en plasma y orina se obtuvieron por espectrofotometría de emisión, en un fotómetro de llama IL 743, empleando un standard interno de Litio como referencia.

La determinación del nitrógeno uréico en plasma se valoró mediante hidrólisis de la urea, por la ureasa y el amonio liberado -- fué medido como indofenol en la reacción descrita por Berthelot.

La aldosterona en orina se determinó en el laboratorio Central de Isótopos mediante Kit Aldok-M, recogiendo la orina de 24 h. y conservándola en refrigerador. Los valores normales de aldosterona urinaria para una excreción de Na de 150 a 100 mEq/24h. varía entre 4 a 20 ug/24 horas.

En todas estas valoraciones se emplearon microtécnicas, siendo el volúmen total de la muestra no mayor de 1,5 c.c.

RESULTADOS

RESULTADOS

Agruparemos los resultados de acuerdo a los propósitos que expusimos en el capítulo "Objeto de la Tesis".

Veremos en sinopsis:

1.- Montaje de las técnicas

1.1.- RIA de AVP

2.- Aspectos fisiológicos de AVP

2.1.- Valores Basales

2.2.- Test de exploración funcional

3.- Aspectos patológicos de SIADH

1.- MONTAJE DE LA TECNICA

1.1.- RESULTADOS DEL MONTAJE DE LA TECNICA DE AVP

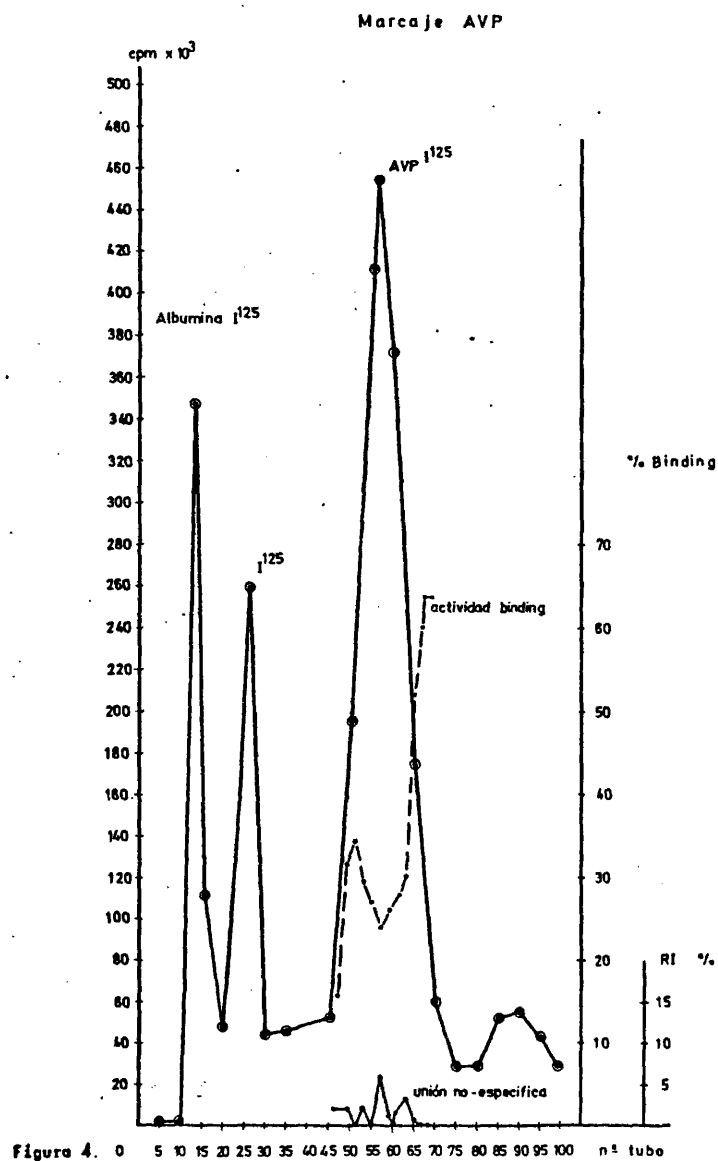
1.1.1.- Marcaje de la hormona

Utilizando la metodología descrita en el capítulo anterior, efectuamos la lectura de la radioactividad contenida en 0,02 ml de cada una de las fracciones obtenidas tras la separación en la columna de Sephadex.

Como podemos observar en la figura 4 aparecen 3 ó 4 picos manifiestos.

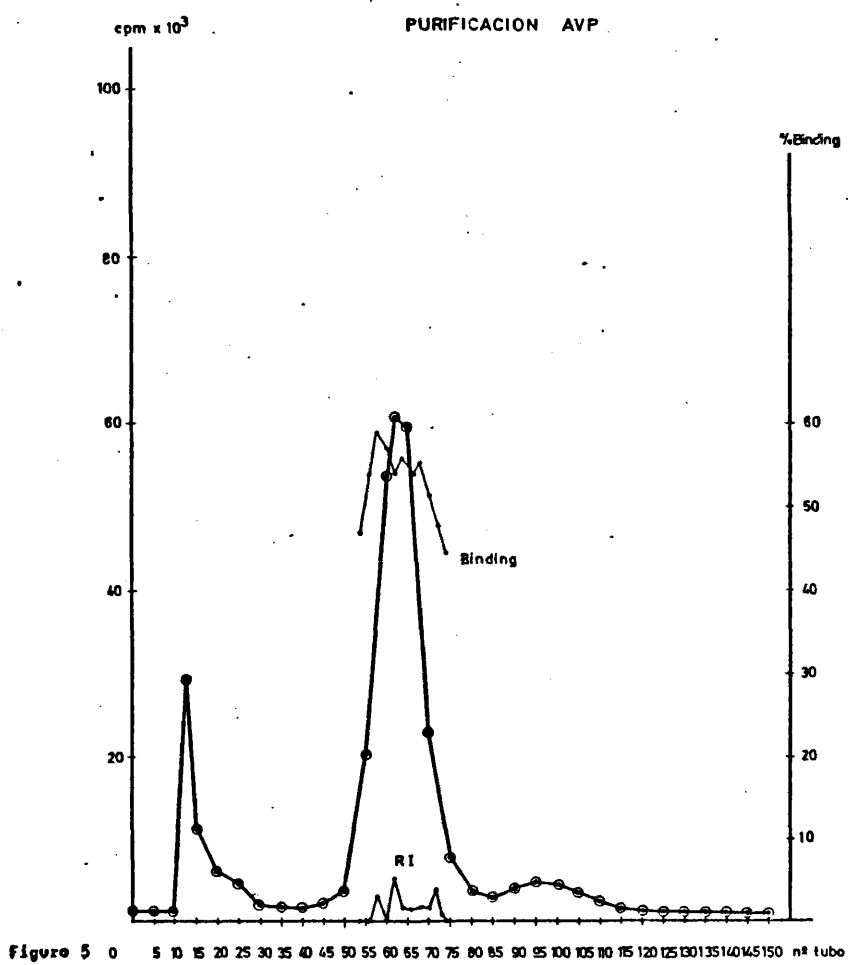
En los casos de 3 picos separados, el de la izquierda corresponde a la fracción de albúmina Iodada. El 2º pico corresponde al Iodo radiactivo libre, no ligado a proteínas. - El 3º pico, por último, corresponde a la AVP Iodada, utilizable en el RIA por encontrarse en forma no activada. El 4º pico, cuando aparece, corresponde a hormona diodada no utilizable por degradarse rápidamente.

En cuanto a la repurificación de la hormona, la realizamos con columna de Sephadex G-25, de 30 x 1 cm., obteniendo la curva que se ve en la figura 5, al eluir el liofilizado de todos los tubos del 3º pico que se observa en la figura 4 y que corresponde a la AVP monoiodada.



Perfil de elución de la cromatografía en Sephadex G-25 del marcaje de AVP.

122615



Perfil de elución de la cromatografía con Sephadex G-25 de la purificación del marcaje de AVP.

1.1.2.- Cálculo de la actividad específica

La incorporación de Iodo radiactivo en las moléculas de AVP puede apreciarse en la tabla 2.

BATH HORMONAL	Uci/Ug	EXTREMOS Uci/Ug
Sigma 360 IU/ml	275	250 - 300
Sigma 400 IU/ml	300	280 - 320

1.1.3.- Duración de la actividad de la hormona marcada

Se determinó con experiencias de uniones del complejo AG-Ac, y se expresa en %, mostrándolo en la tabla 3.

DIAS POST-MARCAJE	(B/T) %
5	51,8
24	39,7
31	42,7
42	40,2
50	34,5

1.1.4.- Titulación de anticuerpos

En la figura 6 se puede ver la curva que hemos obtenido con el anticuerpo-G en las condiciones del ensayo especificadas en la sección de métodos.

1.1.5.- Sensibilidad

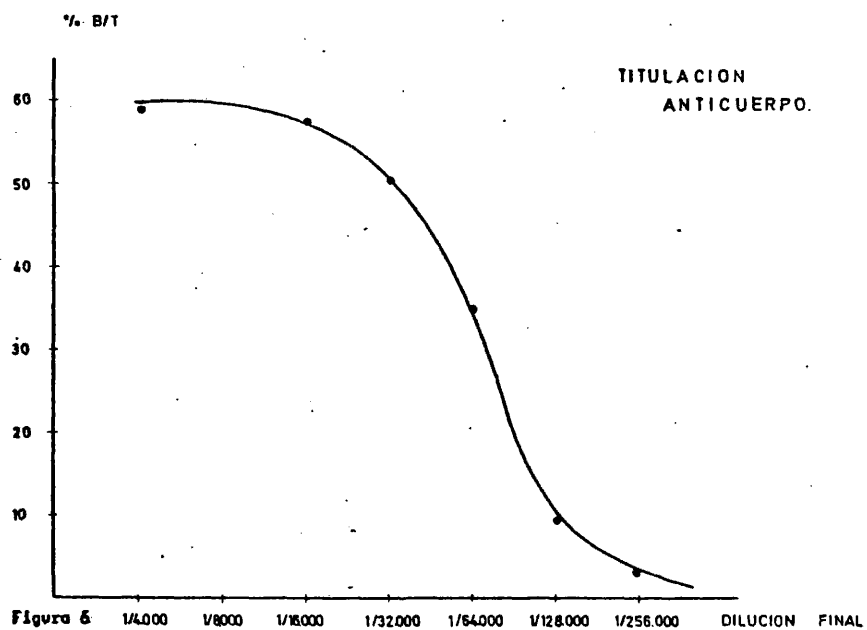
Las sensibilidades máximas que conseguimos fueron las que quedan reseñadas en la tabla 5, considerando, que a partir de las cifras reseñadas se consiguió una buena disminución del $\% B/B_0$ siendo B la radiactividad unida al anticuerpo en presencia de AVP estandar y B_0 la radiactividad unida al anticuerpo en ausencia de AVP estandar.

BATH	SENSIBILIDAD pg/ml
Sigma 360 IU/ml	2,5
Sigma 400 IU/ml	1,25

1.1.6.- Reproducibilidad

a) Inter-Ensayo

Utilizando un pool de suero de embarazadas, obtuvimos



Curva de titulación de anticuerpo estando representados los porcentajes de unión I^{125} AVP a diferentes diluciones de anti cuerpo.

los datos que figuran en la tabla V, en la que se -- expresan, a la derecha, los % de variación sobre los valores medios (\bar{x}) obtenidos y que quedan reflejados en la columna central de la tabla.

BATH	\bar{x} POOL (pg/ml)	VARIACION %
Sigma 360	3,3 \pm 0,5	14,1 \pm 8
Sigma 400	6,34 \pm 2,2	17,9 \pm 16

b) Intra-Ensayo

Las muestras que se ponen por triplicado, nos dan un índice de la reproductibilidad, y así la podemos obtener bien de los valores de los sueros-problemas o de los puntos de la curva estandar. En nuestras experiencias, estas variaciones fueron de \bar{x} 2,8 \pm 1,6%, como se deducen de los valores (c.p.m.) que se expresan en la tabla VI, y que corresponden a la puntos de una -- curva estandar.

Tabla 6

ESTANDAR	\bar{X}	VALORES c.p.m.				% VARIACION: \bar{X}
1	1558	1532	1674	1467		5
2	2946	2927	2927	2941		0,5
3	2736	2708	2683	2818		1,96
4	2528	2587	2594	2404		3,3
5	2132	2095	2287	2014		4,8
6	2071	2082	2066	2065		0,35
7	1687	1571	1623	1867		3,6
8	1668	1696	1580	1728		3,5
9	1662	1632	1663	1572		2,1

Señalaremos que la hormona utilizada estaba marcada de 0 a 30 días antes del comienzo de cada RIA y nunca se utilizó hormona marcada con más de 30 días de antigüedad.

1.1.7.- Curvas estandar

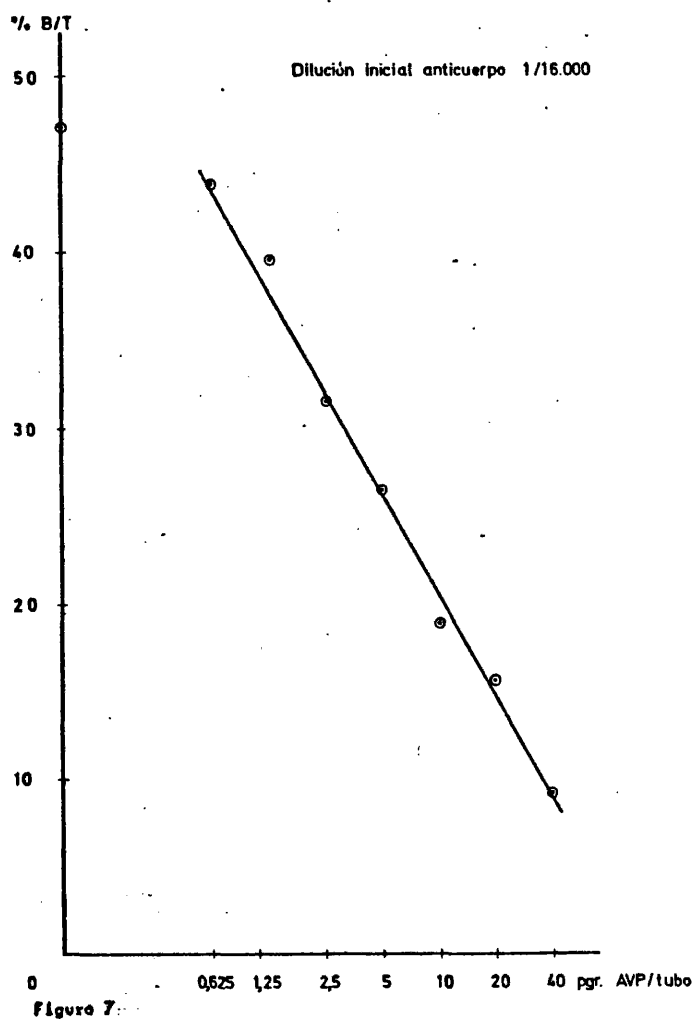
Las curvas estandar quedan reflejadas en la figura 7, 8, 9 y 10, utilizando las condiciones antes señaladas. En la tabla 7 se muestran los datos que una curva estandar y en la 8, las medias (\bar{X}), D.S. y medias corregidas de lo curvas estandar, realizadas con anticuerpos 1/16.000, recibido de Holanda.

TUBOS Nº		C.P.M.	% AVP LIBRE	% AVP UNIDA
1 2 3	TC	3251	-	-
4 5 6	RI	2937	90,3	9,7
7 8 9	BLANCO	1718	52,8	47,2
10 11 12	0,625	1831	56,3	43,7
13 14 15	1,25	1865	57,4	42,6
16 17 18	2,5	2008	61,8	38,2
19 20 21	5	2260	69,5	30,5
22 23 24	10	2506	77,1	22,9
25 26 27	20	2819	86,7	13,3
28 29 30	40	2945	90,6	9,4

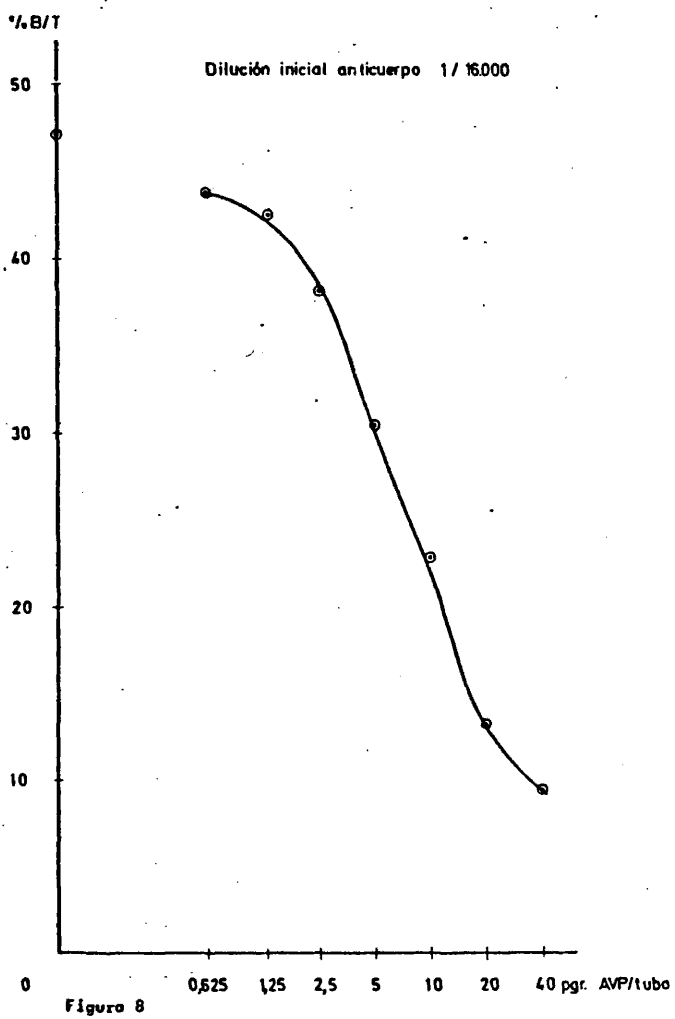
Tabla 7: Muestreo de los datos de una curva estandar.

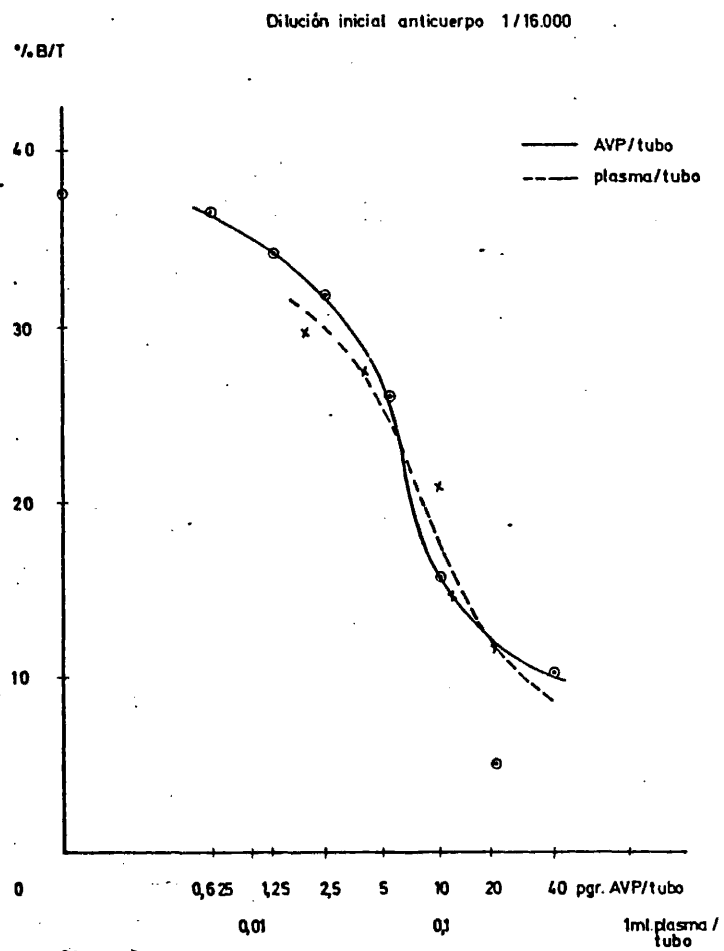
	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MEDIA - RI
RI	4,94	3,9	-
BLANCO	39,2	7,73	34,71
0,625	36,85	8,18	32,36
1,25	38,49	6,67	30
2,5	30,16	6,21	25,67
5	24,37	7,63	19,88
10	15,29	5,34	10,8
20	9,99	4,52	5,5
40	8,19	3,86	3,7

Tabla 8: medias, desviaciones estandar y medias corregidas de
10 curvas estandar, realizadas con anticuerpos ----
1/160.000, recibido de Greideanus, Utrecht.



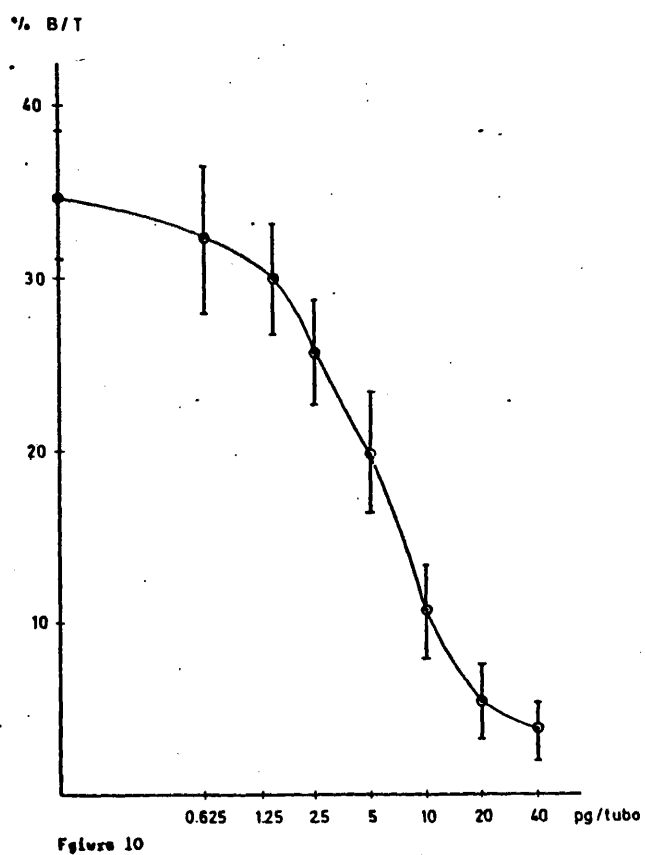
Curva estandar típica con dilución inicial de anticuerpo 1/16.000. Las condiciones del ensayo están esquematizadas en la sección de métodos.





RI. = $4.49 \pm 3.9\%$

MEDIA DE 10 CURVAS STANDARD
REALIZADAS CON ANTICUERPO DE
HOLANDA DIL. INICIAL 1 / 16.000.



2.- ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA AVP

2.1.- VALORES BASALES

2.1.1.- Los valores basales de AVP en niños con ingesta "ad libitum" fueron de 1,2 pg/ml, 1,5 pg/ml, 0,625 pg/ml, 1,8 pg/ml, 2,3 pg/ml, 2,5 pg/ml, 1,65 pg/ml y 2,1 pg/ml. La \bar{X} fue de 1,71 pg/ml, D.S. = 0,61 y S.E.M.=0,22.

2.2.- VALORES DINÁMICOS

2.2.1.- Los valores basales en 3 adultos sanos, trds 10 horas sin ingesta de agua fueron de 2,2 pg/ml, 2,2 pg/ml y 3,25 pg/ml. La \bar{X} : 2,55, D.S.=0,61 y S.E.M. = 0,35 y trds la ingesta de agua de 10 cc/Kg y fumar un cigarrillo 4,5 pg/ml, 5,5 pg/ml, 3,75 pg/ml, la \bar{X} de 4,58 D.S. = 0,88 y S.E.M. = 0,51.

2.2.2.- Los valores basales en 4 adultos sanos trds 12 horas sin ingesta de líquidos o alimentos y con estímulo de deshidratación provocado con 80 mgr de furosemida y posterior hidratación fueron: (tabla 8 y figura 11).

9 h = \bar{X} = 5,53 pg/ml, D.S. = 0,87 y S.E.M. = 0,43
10 h = \bar{X} = 8,1 pg/ml, D.S. = 2,49 y S.E.M. = 1,25
11 h = \bar{X} = 23,23 pg/ml, D.S. = 5,45 y S.E.M. = 2,73
12 h = \bar{X} = 35 pg/ml, D.S. = 10 y S.E.M. = 5

y tr s la hidratación a los 10' $\bar{X} = 4,38$ pg/ml, D.S. = 0,87 y S.E.M. = 0,43 y a los 30' $\bar{X} = 2,18$ pg/ml, - D.S. = 1,6 y S.E.M. = 0,8.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	MEDIA	S.E.M.	D.S.
BASAL	6,8	5,3	5,1	4,9	5,53	$\pm 0,43$	$\pm 0,87$
1�	10,3	7	10	5,1	8,1	$\pm 1,25$	$\pm 2,49$
2�	19,7	28,6	17,5	27,1	23,23	$\pm 2,73$	$\pm 5,45$
3�	20	40	40	40	35	± 5	± 10
HIDRATACION 1�	5	4,8	3,1	4,6	4,38	$\pm 0,43$	$\pm 0,87$
2�	3,6	3,1	0	2	2,18	$\pm 0,80$	$\pm 1,60$

Tabla 8

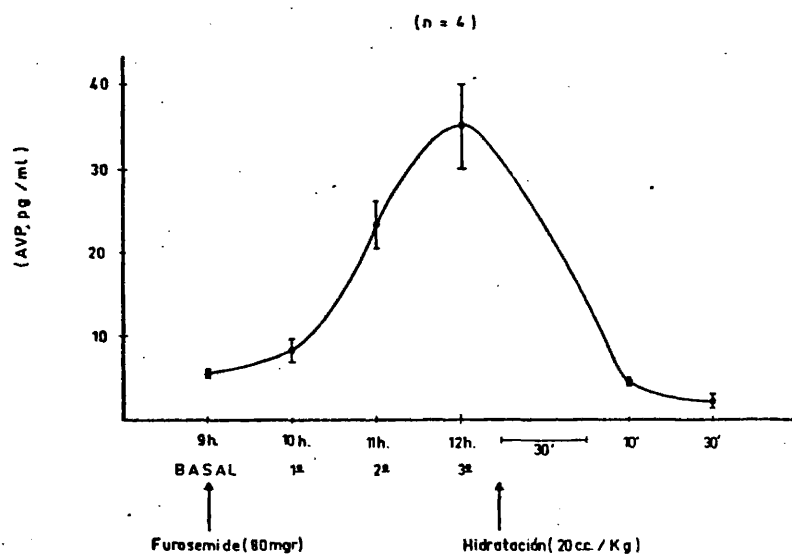


Figura 11: Test de deshidratación y posterior hidratación.

3.- ASPECTOS PATOLOGICOS DE SIADH

3.1.- SIADH

3.1.1.- Tablas de balance

En la tabla 9 quedan recogidos los datos de balance durante la fase de SIADH. Las cifras que se muestran son las medias (\bar{X}) de los datos disponibles, con sus desviaciones estandares.

En la tabla 10 quedan recogidos, asimismo, los datos de balance durante la fase de normalización de la natremia. Las cifras que se muestran son las medias (\bar{X}) de los datos disponibles, con sus desviaciones estandares.

En la tabla 11 quedan recogidos los datos del conjunto de todas las determinaciones. Las cifras fuera del paréntesis son las medias de la fase de SIADH y las cifras entre paréntesis de la fase de normalización. Al pie de la tabla se expresan las medias (\bar{X}) con sus desviaciones estandares (D.S.).

Al pie de la tabla se muestra la probabilidad de la T (p) según el método clásico del test de Student de signifi

CASOS	D_{Na}	Δ PESO Kg	Ingesta líquidos (ml/kg día)	Ingesta Na (mEq/día)	Volumen urinario medio ml / día	Excreción renal de Na	Balance de Na	Uosm. / Posm. (media)
1	4	+ 0.3	46.45	69.75	708.8 ± 212.2	55.09 ± 16.6	14.65 ± 16.60	2.76 ± 0.18
2	3	+ 0.25	59.52	46.5	365.5 ± 37.88	30.81 ± 6.61	15.69 ± 6.61	3.09 ± 0.72
3	3	+ 0.175	44.2	23.95	645.12 ± 492.6	37.75 ± 10.45	-13.8 ± 10.45	1.94 ± 1.18
4	5		49.3	36.19	487.89 ± 111.8	43.06 ± 7.16	8.49 ± 9.18	2.37 ± 0.65
5	3	+ 0.340	36	60.4	892.8 ± 368.75	77.06 ± 12.78	-16.61 ± 12.78	1.49 ± 0.56
6	5		55.7	41.36	382.36 ± 98.52	36 ± 7.43	5.35 ± 7.43	2.38 ± 0.65
7	6	- 0.279	90	46.5	404.4 ± 490.28	19.87 ± 5.26	23.38 ± 3.71	2.5 ± 1.05
8	2	- 0.1	73.5	51.7	414.49 ± 114.21	41.83 ± 14.21	9.87 ± 14.27	1.72 ± 0.18
9	2	+ 0.09	73	46.5	354.48 ± 45.36	25.72 ± 0.54	20.77 ± 0.54	1.79 ± 0.14
10	9	- 0.210	42	45	471.7 ± 118.75	52.73 ± 11.43	-7.73 ± 11.43	1.92 ± 0.38
11	5	+ 0.5	28.94	56.87	709.53 ± 362.39	72.93 ± 22.58	-16.06 ± 22.58	2.06 ± 0.51
12	4	+ 0.160	100	39	358.1 ± 130.54	30.22 ± 8.03	8.77 ± 8.03	2.50 ± 0.76
13	6		43.75	31	373.15 ± 62.68	29.1 ± 6.12	1.9 ± 6.12	1.91 ± 0.43
14	3	+ 0.05	43.27	64.6	780.63 ± 245.07	64.94 ± 11.21	-0.34 ± 11.21	1.76 ± 0.63
15	2	+ 0.320	40	51.7	345 ± 135	34.54 ± 12.49	17.15 ± 12.49	2.58 ± 0.29
16	10	+ 0.180	77.35	46.5	471.9 ± 205.05	38.91 ± 11.15	7.61 ± 11.15	1.74 ± 0.71

TABLA 9 : Datos de balance de SIADH durante la fase hiponatémica. En el balance del Na final no se tienen en cuenta los pérdidas extrarrenales de Na que pueden variar de 0.2 a 0.4 mEq/Kg. Las cifras son las medias de los datos disponibles durante la fase hiponatémica con desviaciones standard.

CASOS	O_2 %	Ingesta líquidos (ml/kg día)	Ingesta Na (mEq/día)	Volumen urinario medio (ml/día)	Excreción renal Na (mEq/día)	Balance de Na	U_{osm} / posm.
1	3	46.45	69.75	14438±438.5	50.62±13.2	50.62±13.21	1.04±0.13
2	2	59.5	46.5	907.2±100.8	24.1	—	0.93±0.24
3	2	51	27.9	658.8±56.96	18.34	—	1.35
4	2	42.7	31	910.6±211.15	40.08	—	0.9±0.41
5	2	36	60.45	1434.24±69.11	5729±16.34	3.15±16.34	1.14±0.03
6	5	55.7	41.36	876.28±2628	36.38±16.04	4.97±16.04	0.91±0.33
7	2	90	46.5	1074±90	19.78	26.72	0.855±0.22
8	3	73.5	51.7	814.91±24.18	32.61±1.07	19.09±10.7	1.08±0.10
9	3	73	46.5	693.28±157.89	14.52±4.52	31.97±4.52	1.02±0.36
10	5	42	45	1152.76±271.68	37.36±10.	7.63±10.01	1.12±0.34
11	7	41.8	82.7	1728.24±642.39	49.87±13.77	32.83±13.77	0.87±0.38
12	2	72	23.2	4685.2±142.42	15.27	7.93	1.12±0.34
13	2	43.7	31	704.42±324	15.42	15.58	0.845±0.44
14	3	43.2	64.6	919.63±201.19	28.94±4.23	35.65±4.23	1.20±0.65
15	4	40	51.7	930±320.62	31.6±6.66	20.09±6.66	0.81±0.28
16	3	84.9	46.5	911.59±130.95	53.52±4.16	-702±4.16	1.11±0.24

TABLA 10: Datos de balance de SIADH durante la fase de recuperación. En el balance de Na final, no se tienen en cuenta las pérdidas extrarrenales de Na que pueden variar de 0.2 a 0.4 mEq/kg. Las cifras son las medias de los datos disponibles durante la fase normonatémica con desviaciones standard.

CASOS	Diuresis cc/kg/hora	Na urinario mEq/día	Osmolaridad plasmática	Osmolaridad urinaria	Na plasmático	Urea	Agua libre	Aldosterona
1	0.89 (1.82)	55.09 (5.052)	271 (285.5)	759.6 (300.5)	130.66 (138)	10.5 (15)	-0.99 (-0.01)	11 (23)
2	0.90 (2.25)	30.81 (24.1)	255.66 (285)	791.33 (268)	128.33 (140)	13 (20)	-0.31 (0.06)	6 (16)
3	1.49 (1.52)	37.75 (18.34)	263.66 (285)	499 (385)	126.56 (140.5)	9 (19)	-0.04 (-0.14)	
4	1.40 (2.6)	43.06 (40.08)	264.25 (280.66)	631.25 (255.33)	128 (137.66)	18.5 (19)	-0.50 (0.12)	3 (12)
5	1.03 (1.66)	77.06 (57.29)	265.66 (283.5)	397 (326.5)	129.33 (138.5)	42 (16)	-0.17 (-0.10)	2.26 (21)
6	0.95 (2.19) 1.26 (3.23)	36 (36.38)	264.5 (289.33) 262.66 (288.5)	602 (318) 640.33 (192)	127.5 (138.66) 127.66 (138.5)	14 (18) 17 (18)	-0.3 (-0.09) -0.37 (0.25)	
7	1.66 (4.47)	19.87 (19.78)	260.83 (283.5)	645.66 (244.5)	127 (139.5)	16.75 (19)	-0.075 (0.093)	1.8 (16)
8	1.27 (2.49)	41.83 (32.61)	267.5 (286.33)	462.5 (313.33)	129.5 (138.66)	11 (13)	-0.18 (-0.048)	
9	1.05 (2.06)	25.72 (14.52)	265.5 (283.66)	476.5 (292)	129.5 (136)	13 (17)	-0.19 (0.03)	
10	1.01 (2.31) 1.052 (2.85)	52.73 (37.36)	265.5 (284.5) 266.4 (288)	500.75 (304) 527 (346.5)	129 (140) 130.2 (135.5)	15 (21) 16.5 (11)	-0.30 (0.065) -0.45 (0.05)	1.6 5.3 (15)
11	0.73 (1.85)	72.93 (49.87)	263.75 (297.2)	590.5 (257)	129.2 (142.2)	19 (42)	-0.58 (0.43)	2.7 (7)
12	1.98 (1.85)	30.22 (15.27)	256.8 (283)	493.8 (415)	126 (138)	9 (15)	-0.17 (-0.11)	0 (9.7)
13	1.28 (2.42)	29.1 (15.42)	262.16 (282)	503.16 (245)	125.33 (138.5)	9 (18)	-0.21 (0.17)	3.7 (35)
14	1.36 (1.61)	64.94 (28.94)	264 (287.33)	460 (347)	130 (138)	8 (12)	-0.36 (-0.14)	
15	0.57 (1.55)	34.54 (31.6)	263 (293)	681.5 (226.5)	126.5 (140.25)	9 (17.66)	-0.35 (0.17)	8 (10)
16	1.73 (3.58)	38.91 (53.52)	260.85 (280.33)	504.85 (308)	128.6 (137.33)	20.8 (18)	-0.18 (-0.06)	2 (5)
$\bar{X} \pm D.S.$	1.20 ± 0.35	43.16 ± 16.36	263.53 ± 3.48	564.81 ± 105.74	128.77 ± 1.49	15.05 ± 7.59	-0.31 ± 0.21	2.88 ± 2.25
$\bar{X} \pm D.S.$	(2.35 ± 0.75)	(32.85 ± 14.4)	(285.96 ± 4.27)	(296.89 ± 54.79)	(138.66 ± 1.57)	(18.25 ± 6.34)	(0.04 ± 0.14)	(15.42 ± 8.12)
	$p < 0.001$	$p < 0.30$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.20$	$p < 0.01$	$p < 0.001$
	$p < 0.000023$	$p < 0.03$	$p < 0.000003$	$p < 0.000007$	$p < 0.000001$	$p < 0.16$	$p < 0.00024$	$p < 0.0039$
	$r(s) = 0.3436$	$r(s) = 0.7882$	$r(s) = 0.2848$	$r(s) = -0.6708$	$r(s) = -0.3669$	$r(s) = -0.6601$	$r(s) = -0.4845$	$r(s) = -0.1870$

TABLA 11: Balance general de los datos estudiados en nuestros enfermos. Se representa la probabilidad de la T(p) según el test de Student clásico y la probabilidad de la T(p) según la variante para muestras pareadas. La r(s) representa el coeficiente de correlación del test de Spearman. La fase de SIADH se representa fuera del parentesis y dentro de la de normalización.

cación de diferencia de las medias para muestras no pareadas y grados de libertad $n-2$, siendo n , el nº total de casos.

Asimismo, se representa la probabilidad de la $T (p')$ según la variante del test de Student para muestras pareadas y con la misma hipótesis a comprobar de que las medias de las poblaciones sean iguales y con grados de libertad $n-1$, siendo n , en este caso, el nº de pares de observaciones comparadas.

La probabilidad de la $T (p')$ se representa con el valor real, y finalmente también se ha calculado y representado el rango del coeficiente de correlación del test de Spearman $r (s)$, para comprobar si las dos muestras pertenecen a una misma población, en cuyo caso r debe aproximarse a 1.

3.1.2.- Ingesta de líquidos y volumen urinario

En la figura 12 se representa la ingesta de líquidos y el volumen urinario. La ingesta de líquidos en la fase A - (fase de SIADH) fue de \bar{X} de 56,44 cc/Kg y S.E.M. de 5,13; y el volumen urinario medio, $\bar{X} = 510$ cc/día y S.E.M. = 44,32. La ingesta de líquidos en fase B, fase de normalización, fue

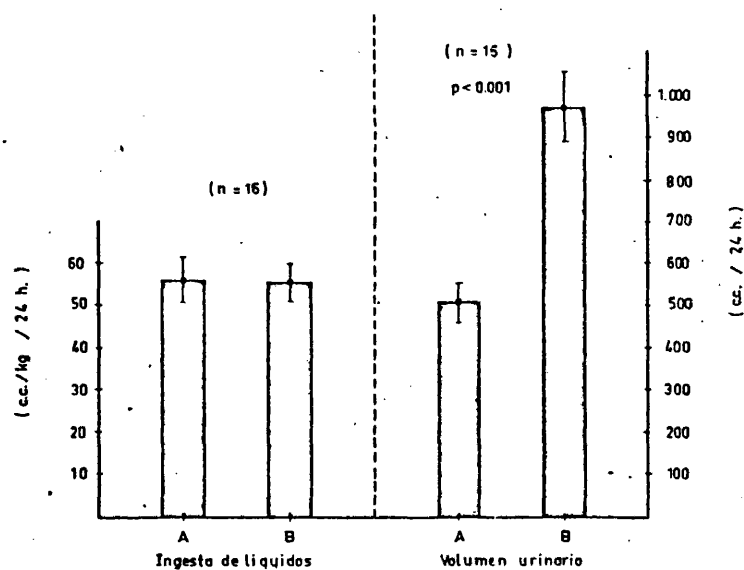


Figura 12: Se representan valores medios y \pm S.E.M. durante la fase hiponatremica (A) y durante la fase normonatremica (B).

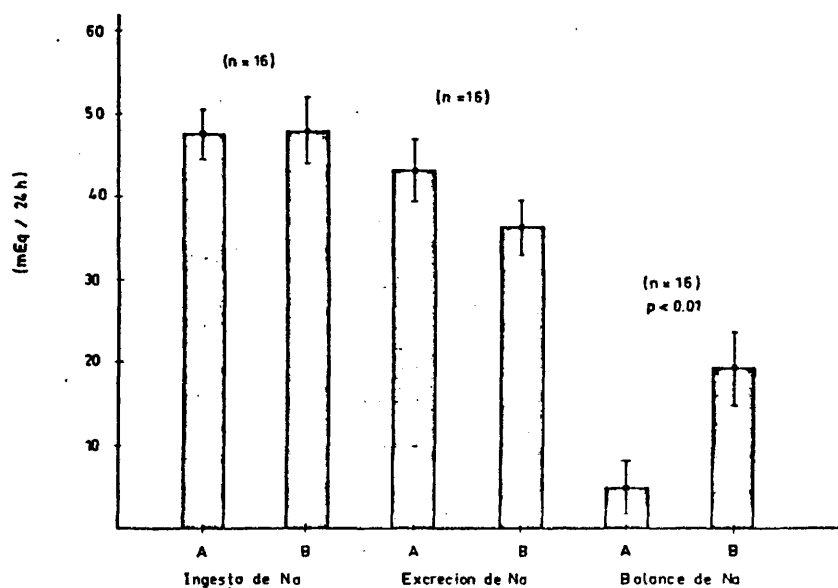


Figura 13: Se representan valores medios y \pm S.E.M. durante la fase hiponatremica (A) y durante la fase normonatremica (B).

la \bar{X} de 55,97 cc/Kg y S.E.M. = 4,34 y el volúmen urinario, la \bar{X} de 976,7 cc y S.E.M. = 81,71.

3.1.3.- Ingesta de Na, excreción de Na y balance

En la figura 13 se representa la ingesta de Na, la excreción de Na y el balance de Na.

En la fase A, la ingesta de Na fue \bar{X} de 47,35 mEq/día y S.E.M. de 2,99; la excreción de Na, la \bar{X} de 43,02 mEq/día y S.E.M. de 3,68 y el balance de Na, la \bar{X} de 4,94 mEq/día y S.E.M. de 3,20.

En la fase B, la ingesta de Na, la \bar{X} fue de 47,9 mEq/día y S.E.M. de 3,98; la excreción de Na, la \bar{X} fue de 36,31 mEq/día y S.E.M. de 3,29 y el balance de Na, la \bar{X} fue de 19,17 mEq/día y el S.E.M. de 4,45.

3.1.4.- Osmolaridad plasmática y urinario. Na Plasmático

En la figura 14 se representa la osmolaridad plasmática, la osmolaridad urinaria y el Na plasmático.

En la fase A, la osmolaridad plasmática fue la \bar{X} U 263,67 mOsm/Kg y S.E.M. de 0,85; la osmolaridad urinaria la \bar{X} fue de 564 mOsm/kg y S.E.M. de 25,61 y el Na plasmático, la \bar{X} de -

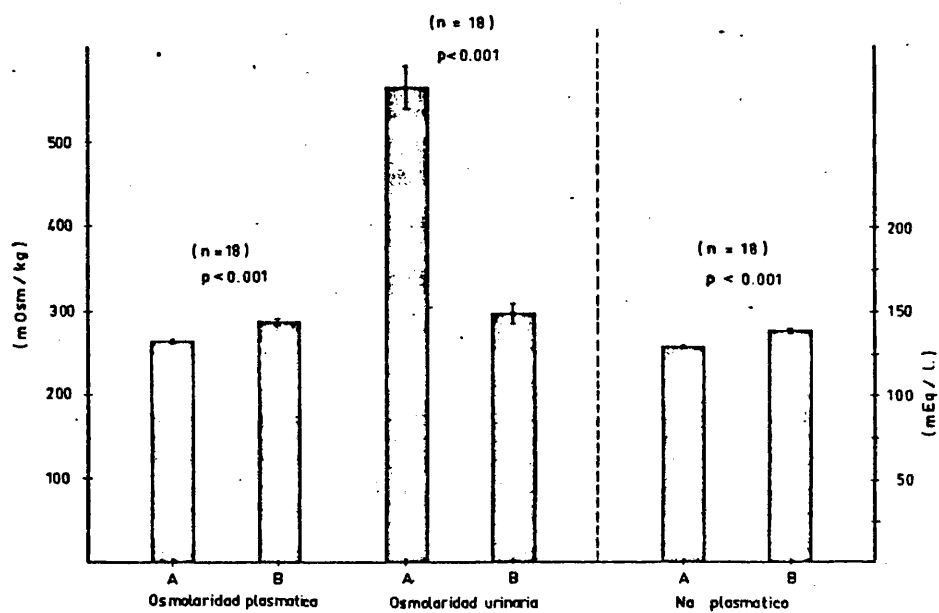


Figura 14: Se representan valores medios y \pm S.E.M. durante la fase hiponatrémica (A) y durante la fase normonatrémica (B).

128,27 mEq/l y S.E.M. de 0,36.

En la fase B, la osmolaridad plasmática, la \bar{X} fue de 285,91 mOsm/Kg y S.E.M. de 1; la osmolaridad urinaria la \bar{X} - de 296,89 mOsm/Kg y S.E.M. de 13,22 y el Na plasmático la \bar{X} - de 138,65 mEq/l y S.E.M. de 0,38.

3.1.5.- Ingesta y excreción de Na y TcH_2O observado y máxima

En la tabla 13 y la figura 15 se representa la ingesta de Na, el Na máximo excretado en relación a la TcH_2O del mismo día y la última columna de la derecha la TcH_2O máxima observada, que corresponde de modo significativo con la TcH_2O del Na máximo excretado.

La \bar{X} del Na ingerido es 46,52 y S.E.M. de 2,82; la \bar{X} del Na máximo excretado es de 53,97 y S.E.M. 4,77; la \bar{X} de - la TcH_2O es de 0,42 y S.E.M. de 0,07 y la \bar{X} de la TcH_2O máxima es de 0,54 y S.E.M. de 0,07.

3.1.6.- Agua libre y diuresis

En la figura 15 se representa el agua libre y la diuresis en cc/Kg/hora. Durante la fase A la \bar{X} del agua libre - fue de -0,32 ml/m y S.E.M. de 0,05 y la \bar{X} de la diuresis fue de 1,2 cc/Kg/hora y S.E.M. de 0,09.

CASOS	INGESTA de Na (mEq/día)	Na MAXIMO EXCRETADO (mEq/día)	DIA	TcH ₂ O	MAXIMA TcH ₂ O
1	69,75	78,21	4	1,30	1,30
2	46,5	37,42	3	0,12	0,54
3	27,9	48,21	3	0,52	0,52
4	41,36	50,43	2	0,39	0,93
5	60,45	89,85	3	-0,28	0,55
6	41,36	37,74	1	0,5	0,5
6	41,36	47,17	2	0,39	0,43
7	46,5	25,8	2	0,27	0,27
8	51,7	56,04	2	0,18	0,19
9	46,5	26,27	1	0,20	0,20
10	45	57,20	4	0,47	0,47
10	45	65,80	4	0,24	0,8
11	56,87	94,80	4	0,80	0,80
12	23,25	40,08	4	0,18	0,38
13	31	35,54	1	0,24	0,32
14	64,63	76,16	2	0,76	0,76
15	51,7	47,04	2	0,43	0,43
16	46,5	57,69	4	0,08	0,31
.....					
	$\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$	$\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$		$\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$	$\bar{X} \pm \text{S.E.}$
	46,52 \pm 2,82	53,97 \pm 4,77		0,42 \pm 0,07	0,54 \pm 0,

Tabla 13: Ingesta de Sodio y máxima excreción sódica en relación a la TcH₂O.

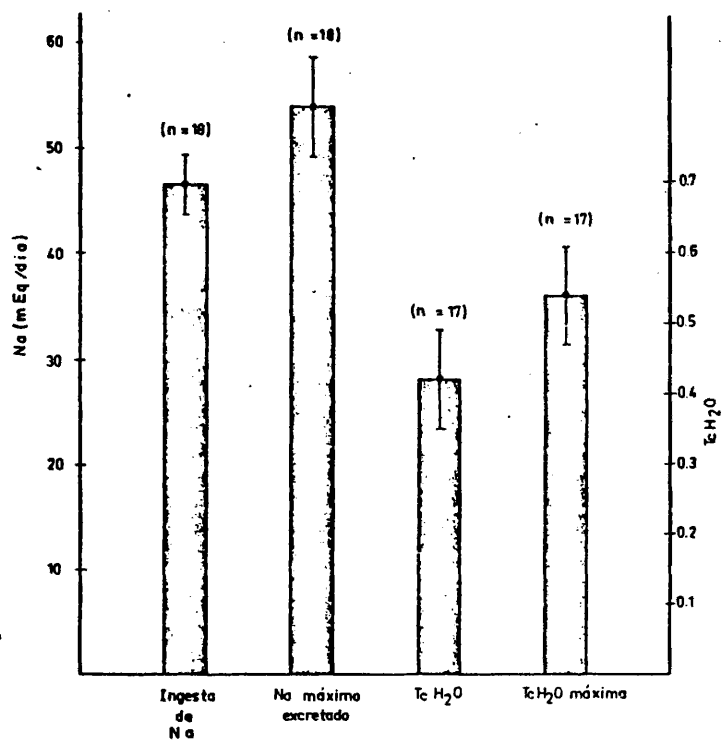


Figura 15: $\bar{X} \pm \text{SEM}$ (media \pm error standard de la media). Test de Student de Na ingerida y Na excretado: $t = 2.05$, rs (grados de libertad) = 17 $p = 0.05$ (límite de significación estadística). $\%H_2O$ y $\%H_2O$ máxima: $t = 2.55$, rs = 16, $p < 0.02$ (altamente significativo).

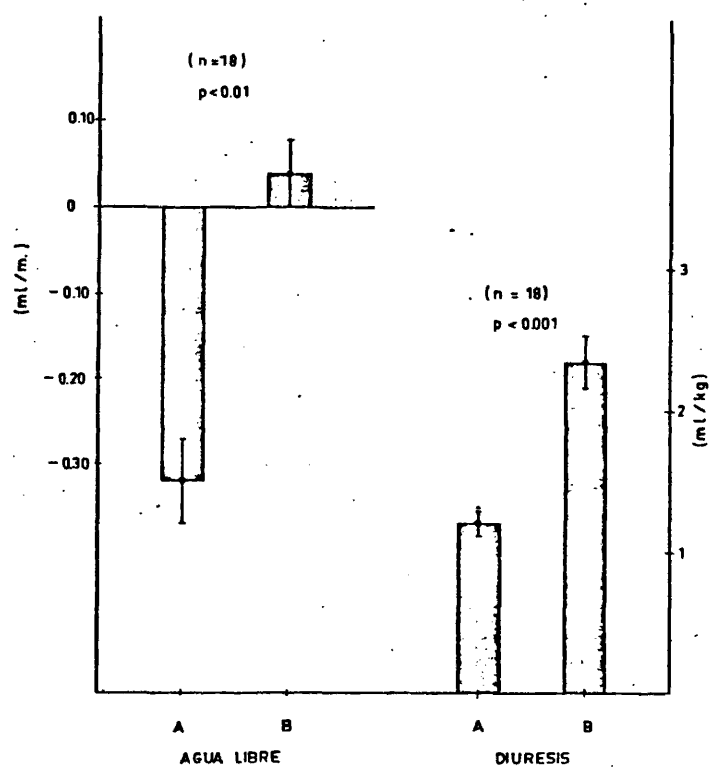


Figura 15: Se representan valores medios y \pm S.E.M. durante la fase hiponatremica (A) y durante la fase normonatremica (B).

Durante la fase B, la \bar{X} del agua libre fue de 0,04 ml/m y S.E.M. de 0,04 y la \bar{X} de la diuresis 2,35 cc/Kg/hora y S.E.M. de 0,18.

3.1.7.- Urea y aldosterona urinaria

En la figura 16 se representa la urea y la excreción de aldosterona urinaria. En la fase A, la \bar{X} de la urea plasmática fue de 15,05 mgr/dl y S.E.M. de 1,84 y la \bar{X} de la aldosterona de 3,96 ugr/dl y S.E.M. de 2,57 con p de $< 0,001$, claramente significativa.

3.1.8.- Na plasmático y relación osmolar

En la figura 17 se representa la relación del Na plasmático durante la fase A, hiponatémica y durante la fase B, normonatémica, con respecto a la relación osmolar orina/plasma. En la fase hiponatémica se representan todas las observaciones hechas en los niños durante esta fase. En la fase normonatémica solo se representa, el primer valor de relación osmolar en el día que se normalizó la natremia. Existen 18 observaciones debido a que 2 niños tuvieron 2 períodos de SIADH, uno vincrisul o dactinomycin-inducido. Se ve que durante la SIADH, las relaciones osmolares son superiores a 1, es decir, que están en antidiuresis y la normalización de la natremia coincide y se realiza a expensas de una diuresis, relación osmolar inferior a 1.

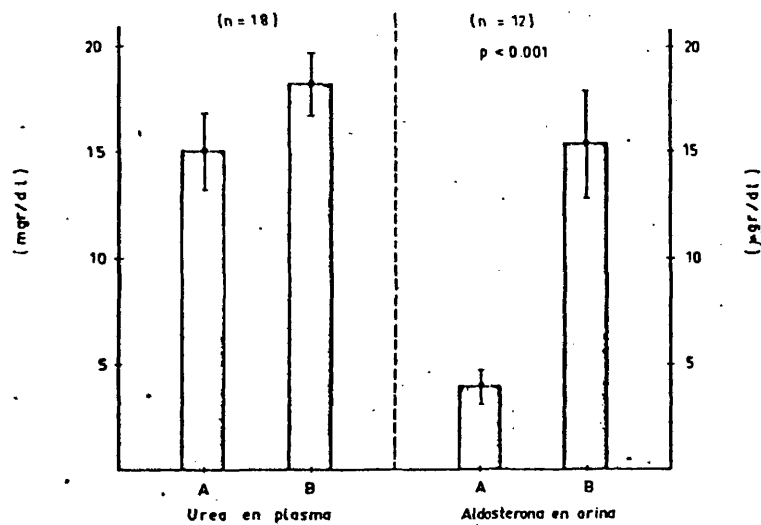


Figura 16: Se representan valores medios y \pm S.E.M. durante la fase hiponatremica (A) y durante la fase normonatremica (B).

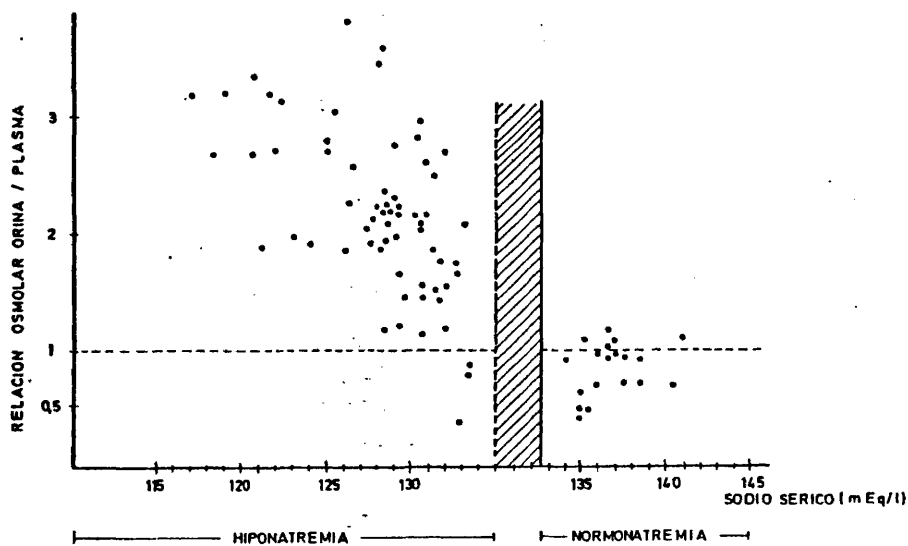


Figura 17: La relación osmolar durante la fase hiponatremica no cae por debajo de la unidad (se representan todas las observaciones). La normalización de la natremia coincide con relaciones osmolares por debajo de la unidad.

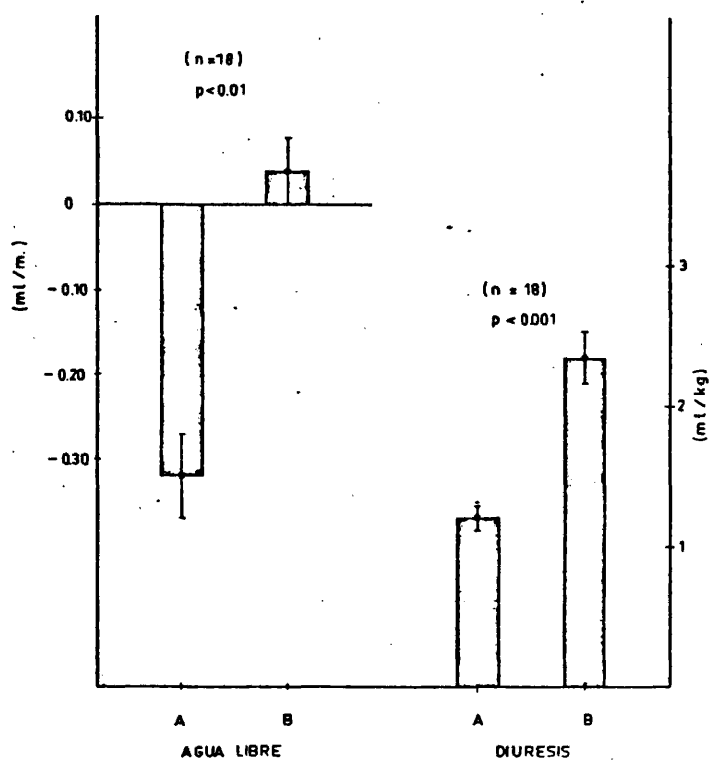


Figura 15: Se representan valores medios \pm S.E.M. durante la fase hiponatremica (A) y durante la fase normonatremica (B).

135/17

3.1.9.- Relación de la TcH_2O y la Cosm

En la figura 18 se muestra la relación diaria durante la fase hiponatémica de la TcH_2O y la Cosm.

La TcH_2O varía directamente y casi linealmente con la Cosm. La distancia vertical desde cualquier punto a la línea de 45° C de Cosm representa el volumen de orina. Anotamos que la Cosm, la TcH_2O y el volumen urinario tienden a ser más altos cuando la excreción urinaria de Na es más alta.

3.1.10.- Valores plasmáticos de AVP:

En la tabla 14 se muestran los valores plasmáticos de AVP durante la fase de SIADH (A), y en la fase de normalización (B), con la \bar{X} , D.S. y S.E.M.

En la fase A tienen \bar{X} de 16,28, D.S. de 14,56 y S.E.M. de 3,43 y durante la fase B tienen \bar{X} de 3,31, D.S. de 2,74 y S.E.M. de 0,65.

3.1.11.- Cálculo de correlaciones

Hemos determinado la correlación de los puntos que definen la ecuación de la recta de regresión lineal, calculada según el método de mínimos cuadrados. El coeficiente de deter

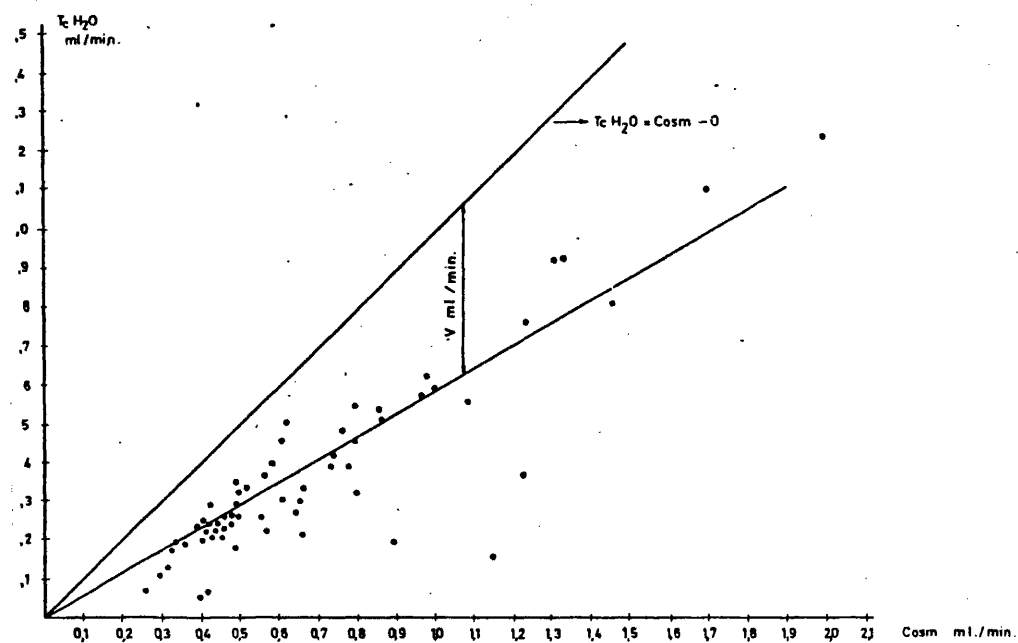


Figura 18: RELACION DE TcH_2O Y Cosm, CALCULADA EN TODOS LOS NIÑOS DURANTE LA FASE HIPONATREMICA.

AVP PLASMATICA (pg/ml)

<u>CASOS</u>	<u>FASE A</u>	<u>FASE B</u>
1	42	2,2
2	12	3
3	15	2,6
4	8	3,5
5	38	2,6
	21	3,5
6	28	2
7	5	2,9
8	6,5	2
9	6	2,5
	9	3,6
10	8	3,8
11	54	14
12	8	1,9
13	9,5	2,6
14	5	2,8
15	10	2,8
16	<u>7,5</u>	<u>1,5</u>
	$\bar{X} = 16,28$	$\bar{X} = 3,31$
	D.S. = 14,56	D.S. = 2,74
	S.E.M. = 3,43	S.E.M. = 0,65

Tabla 14: Valores plasmáticos de AVP durante la fase A de SIADH y durante la fase B de normalización.

minación nos indica la medida del error que se comete al aproximar los puntos observados mediante la recta de regresión indicada en cada caso. La suma de los cuadrados de las desviaciones de los puntos respecto a la recta serán mínimas de este modo.

La correlación entre la osmolaridad y la AVP del mismo día durante la fase de SIADH (figura 19) tiene un coeficiente de correlación de 0,73 y entre la TcH_2O y la AVP del mismo día de 0,67 (figura 20) que son altamente significativos (tabla 15).

Las correlaciones durante la SIADH de la TcH_2O media y la osmolaridad urinaria media tiene r^2 de 0,29 (figura 21); entre el Na urinario medio y la TcH_2O media de 0,19 (figura 22) y entre la diuresis y la TcH_2O de 0,24 que son poco significativos.

El cálculo de correlaciones entre otros parámetros no se muestra por ser muy poco significativo.

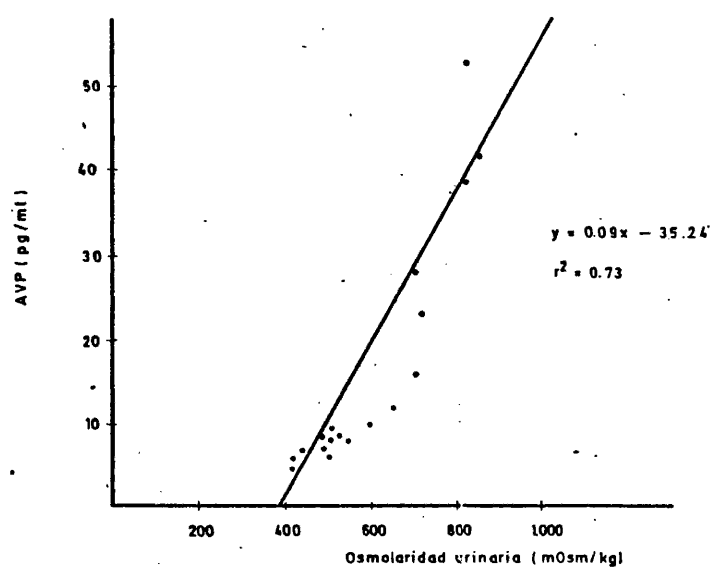


Figura 19: Se representa la recta de regresión lineal en la fase de SIADH de la osmolaridad urinaria y de la AVP plasmática del mismo día.

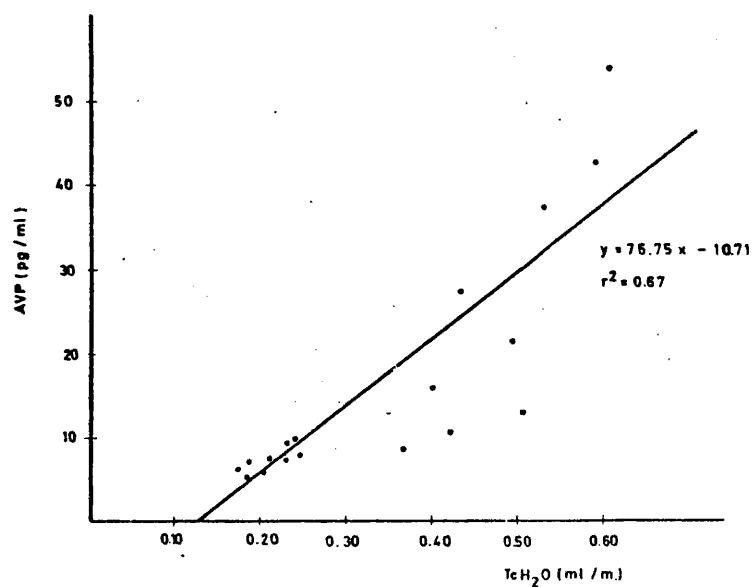


Figura 20: Se representa la recta de regresión lineal en la fase de SIADH de la TeH₂O y la AVP plasmática del mismo día.

CASOS	AVP PLASMÁTICA (pg/ml)	TcH ₂ O (ml/m.)	OSMOLARIDAD URINARIA (mOsm/Kg)
1	42	0,58	835
2	12	0,54	676
3	15	0,40	701
4	8	0,39	536
5	38	0,55	809
6	(21	0,50	787
	(28	0,43	675
7	5,5	0,17	403
8	6,5	0,19	505
9	6	0,20	507
10	(9	0,24	493
	(8	0,23	428
11	54	0,61	823
12	8	0,25	528
13	9,5	0,24	531
14	5	0,18	406
15	10	0,42	609
16	7,5	0,21	541

Tabla 15: Se muestra la AVP plasmática en la fase de SIADH y la TcH₂O y Osmolaridad urinaria del mismo día de extracción de AVP.

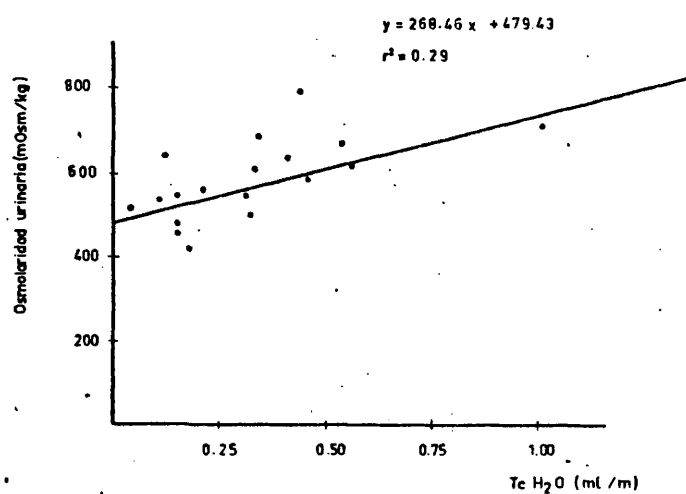


Figura 21r Se representa la recta de regresión lineal en la fase de SIADH de la $T_c H_2O$ y la osmolaridad urinaria. La correlación es directa.

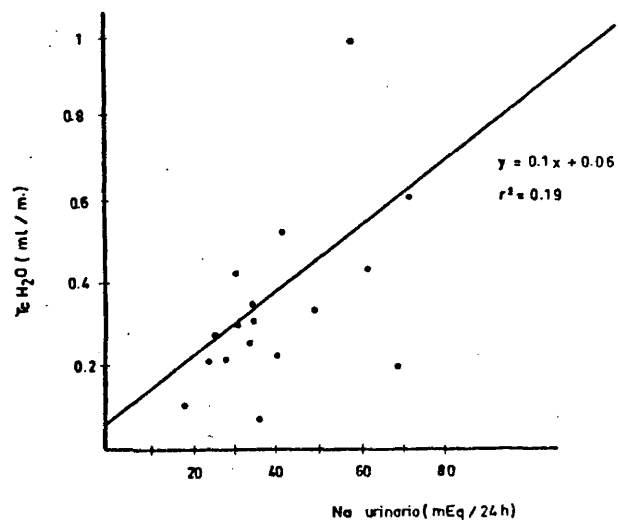
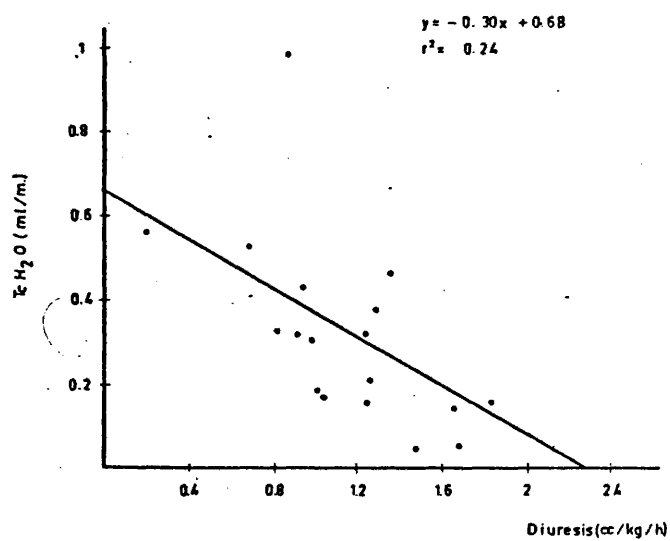


Figura 22: Se representa la recta de regresión lineal a la fase SIADH de excreción urinaria de Na y la $T_c H_2O$. La correlación es directa.



3.2.- EVOLUCION DE AVP DURANTE EL ACTO OPERATORIO

3.2.1.-

En los niños 8, 9 y 10 se hicieron extracciones de modo previo al inicio de la cirugía, encontrando en la fase preanestésica \bar{X} de 2,08 pg/ml, D.S. de 0,43 y S.E.M. de 0,25, en la anestésica \bar{X} de 20,9 pg/ml, D.S. de 16,99 y S.E.M. de 9,78, en la fase de tracción visceral \bar{X} de 32,33 pg/ml, D.S. de 11,59 y S.E.M. de 6,69; y en la fase de cierre operatorio \bar{X} de 8,67 pg/ml, D.S. de 3,06 y S.E.M. de 1,76. (Figura 24)

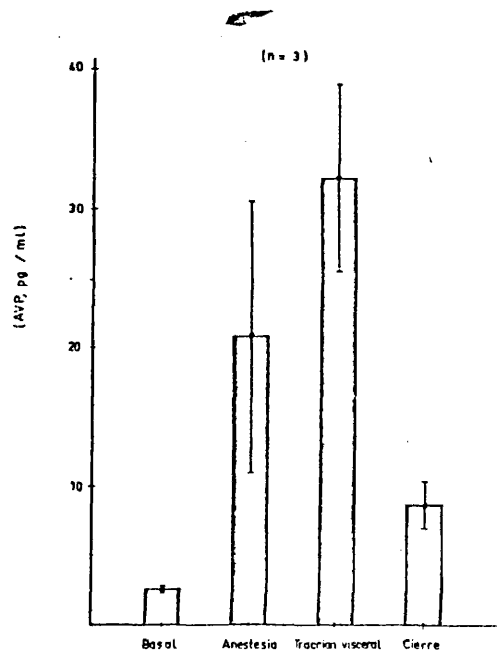


Figura 24: Se representan valores medios y \pm S.E.M. de AVP basal, tras la anestesia (5'), tras la tracción peritoneal (5') y al cierre de incisión quirúrgica.

DISCUSSION

12/1/55

DISCUSION

La discusión y comentarios de los trabajos realizados expuestos en los capítulos anteriores, se hará de forma adecuada siguiendo la sistemática empleada en los mismos, de acuerdo al esquema siguiente:

- 1.- Técnicas
- 2.- Aspectos fisiológicos de la AVP
- 3.- Aspectos patológicos de la AVP (SIADH)

1.- TECNICA

1.1.- INTRODUCCION

El desarrollo de radioinmunoensayos clínicamente útiles para la vasopresina plasmática es más difícil que para muchos otros polipéptidos hormonales. Y aunque en cierto número de laboratorios - han tenido éxito en realizar antisueros para la vasopresina, ha si do extremadamente difícil lograr detectar la hormona a las bajas - características (10^{-12} m) normalmente presentes en el plasma. Además algunos de estos antisueros han tenido problemas al tener interferen cias por una gran variedad de componentes del plasma. Por todo esto ha sido necesario extraer cromatográficamente y concentrar la vaso presina plasmática antes del ensayo, lo cual limita significativa-- mente la utilidad de la técnica.

La adquisición por Robertson y col. (162) de un nuevo antisuero para la vasopresina con una gran sensibilidad que elimina la ne cesidad de concentrarla, le ha permitido poner a punto un método - más simple y seguro para la RIA. No obstante, nosotros al no dispo- ner de él hemos tenido que seguir el procedimiento de extracción -- que para las necesidades que nosotros nos hemos planteado creemos - que es fiable.

1.2.- RIA DE LA AVP

El marcaje de la hormona antidiurética se ha llevado a cabo - según el procedimiento descrito por Robertson y col. (162).

La relación molar AVP-I radioactivo que hemos utilizado ha sido 5:1, menor que la propuesta por Skowsky y col. (193), más hemos preferido hacerlo así con el fin de conseguir actividades específicas más elevadas aún a riesgo de obtener juntamente con la hormona monoyodada, AVP diyodada cuya afinidad por el anticuerpo es menor y cuya estabilidad durante el período de almacenaje es -también menor. Aunque el "binding" con exceso de anticuerpo es similar al de la hormona monoyodada (aproximadamente un 67%) éste -tiene una estabilidad inferior a las dos semanas.

De hecho por la purificación en Sephadex G-25 aparece en algunos casos, además de los 3 picos reglamentarios (figura 4) un -cuarto pico en las fracciones 80-100 que corresponde a la hormona diyodada.

La aparición de la AVP marcada en una fracción posterior a la del Iodo parece deberse al efecto de cambio iónico que tiene -lugar en la columna de Sephadex G-25 en medio ácido, puesto que -la elución se lleva a cabo en acético 0,25%.

En nuestras condiciones de marcaje la actividad específica calculada teniendo en cuenta solamente el 3º pico donde se encuentra la actividad de "binding" varía entre 200 a 300 Uci/Ug para -los dos bath hormonales utilizados, lo que significa que se utilizan de 1 pg a 2,5 pg de AVP marcada por tubo (\approx 2000 cpm).

La sensibilidad calculada como la primera disminución significativa del cociente B/T respecto del punto cero de la curva estandar es para la hormona Sigma 360 IU/ml de 2,5 pg y para la Sigma -- 400 IU/ml de 1,25 pg; siendo esta última con la que se han hecho la mayoría de las determinaciones.

Si tenemos en cuenta que los valores de la bibliografía oscilan los más bajos alrededor de los 4 pg/ml y que tras el proceso de extracción ocurren pérdidas que varían desde un 46% a un 23%, dada la sensibilidad alcanzada hemos creído oportuno estandarizar el proceso de extracción para 2 ml. de plasma.

El método de extracción con bentonita es relativamente rápido, fácil de realizar, proporciona recuperaciones reproducibles y parece no extraer cualquier otra sustancia del plasma que interfiera en la reacción antígeno-anticuerpo. Esto está claramente demostrado -- por el paralelismo de las curvas estandar con diluciones seriadas -- de un extracto plasmático al que se había añadido una cantidad conocida de AVP (figura 9).

Por otra parte, el análisis de un suero de mujer embarazada dejada a temperatura ambiente durante 48 horas ha confirmado la no existencia de AVP.

Para los estudios de recuperación se han añadido diferentes cantidades de AVP, 10 y 20 pg/ml, a un suero con bajo contenido de

hormona antidiurética. La recuperación media obtenida con 22 muestras es de un $65 \pm 11\%$ (D.S.) sin que se hayan encontrado variaciones dependientes del contenido de vasopresina. Todos nuestros resultados han sido corregidos de las pérdidas debidos al proceso de extracción.

Los coeficientes de variación extra e intraensayo de un mismo pool son 14,1% y 17,9% respectivamente, resultados que concuerdan con los otros anteriores (12, 31, 94, 138).

En cuanto a la especificidad, se han hecho estudios de reacción cruzada con péptidos similares a la AVP como lisina-vasopresina, oxitocina y vasotocina, encontrándose que para producir una disminución de un 50% del cociente Bo/T eran necesarios 12 pg, 2 mg y 300 ng respectivamente, lo cual excluye una posible interferencia de esos péptidos en nuestro ensayo.

La validez de nuestras determinaciones está sustentada por los resultados clínicos obtenidos en condiciones "basales" y tras estímulos.

De hecho hemos observado que las muestras guardadas a -20° por un período superior a 4 meses daban valores dispersos y superiores a los resultados esperados, lo cual podría ser debido a la existencia de metabolitos de la AVP biológicamente inactivos pero con capacidad inmunoreactiva.

2.- ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA AVP

2.1.- VALORES BASALES

La \bar{X} de los valores basales de AVP en niños con ingesta libre de agua fue de $1,71 \pm 0,61$ pg/ml, que no difieren grandemente de -- los publicados en la literatura. En sujetos adultos normalmente hidratados Katz y col. (95) dan $1,8 \pm 0,5$ pg/ml, Moulin y col.(138) - $9,8 \pm 3,8$ pg/ml, Skowsky y col. (193) $1,4 \mu\text{U/ml}$, Robertson y col. (162) $2,8$ pg/ml. En niños con ingesta libre de líquidos Kaplan y - Feigin (94) dan $1,75 \pm 1,5$ pg/ml, Pomarede y col (153) en niños pre-
maturos sanos $2,9 \pm 0,4$ pg/ml y Weimberg y col.(220) también en niños prematuros $1,42 \pm 0,65$ pg/ml.

2.2.- TEST DE EXPLORACION FUNCIONAL

La \bar{X} en 3 adultos sanos tras 10 horas sin ingesta de líquidos fue de $2,55 \pm 0,61$ pg/ml y tras un carga acuosa de 10 cc/Kg y fumando $4,58 \pm 0,88$ pg/ml, que es muy semejante al valor que obtiene -- Katz y col. (95) de $4,6 \pm 0,64$ pg/ml. La inhibición producida por -- la carga acuosa es de menor intensidad que la estimulación provocada por la inhalación nicotínica lo que puede explicar el aumento -- plasmático de hormona antidiurética.

Los valores basales tras 12 horas sin ingesta de líquidos en 4 adultos sanos fue de $5,53 \pm 0,87$ pg/ml. Los valores obtenidos por otros autores tras 12 horas sin ingesta de líquidos varían ampliamente. Así Katz y col. (95) dan $7,8 \pm 2,4$ pg/ml, los valores de --

Conte-Devolx (31) varían de 3,25 a 8,67 μ U/ml, Morton y col. (134) $8 \pm 1,6$ pg/ml, Robertson y col. (162) $5,4 \pm 3,4$ pg/ml, Beardwell -- (12) 2,7 pg/ml, y Skowsky y col (193) 7,2 μ U/ml.

Esta relativa dispersión de resultados pueden atribuirse a diferencias no especificadas en el estado fisiológico de los sujetos, a diferencias en la potencia de los estandares de referencia utilizados o a una variable pérdida de actividad hormonal durante el periodo de almacenaje de las muestras plasmáticas.

Los datos de la prueba de deshidratación trás 12 horas sin ingesta de líquidos y administración de furosemida con posterior inhibición por una sobrecarga acuosa de 20 cc/Kg se muestran en la ta--bla 8 y la figura 11. Creemos que es una prueba clara y demostrati--va de los incrementos y decrementos que tal test provoca, así como que puede medir la reserva hipofisaria en hormona antidiurética.

Trás la sobrecarga acuosa se produce un rápido aclaramiento - plasmático de la AVP pero sin llegar a valores no detectables. El - perfil de la curva es semajante al que provoca el test de la nicotiina (31) pero tiene la ventaja a nuestro parecer de obviar los inconvenientes que la inyección de nicotina puede provocar, tales como sensación de frio o de enfermedad, palpitaciones, hipotensión arte--rial y náuseas y vómitos.

3.- ASPECTOS PATOLOGICOS DE LA SIADH

3.1.- BALANCE GENERAL

Las tablas de balance general nos servirán para hacer los comentarios y relaciones que hemos encontrado.

En la tabla 9 hemos representado los datos de balance general de ingesta y excreción de agua y Na, balance de Na y relación osmolar orina/plasma durante la fase de SIADH. En la tabla 10 lo mismo durante la fase de normalización de la situación de SIADH.

En la tabla 11 hemos representado la diuresis en cc/Kg/hora, la osmolaridad plasmática y urinaria, Na plasmático y urinario, uréa, agua libre y aldosterona en las dos situaciones. El cálculo de la T de Student para cada uno de estos parametros muestra que son dos poblaciones distintas excepto con respecto a la uréa plasmática y a la excreción de Na urinario. El cálculo de T Student para valores pareados es todavía más significativo de que son de poblaciones distintas incluso para el Na urinario más no para la uréa plasmática. Logicamente el cálculo de la correlación del test de Spearman muestra correlaciones muy bajas excepto para el Na urinario, la uréa, lo cual viene a decir lo mismo, que al ser dos poblaciones distintas no tienen porqué tener correlación entre sí.

3.2.- NATRIURESIS - IcH_2O - ALDOSTERONA

La patofisiología de la hiponatremia y la pérdida renal de Na

en la SIADH envuelve muchos problemas complejos. Entre estos está - la discrepancia que puede existir entre la combinación de retención de líquidos, la pérdida de Na y la severidad de la hiponatremia.

La excesiva "pérdida urinaria de Na" es uno de los hechos más característicos de la SIADH. Pero este término debe usarse con precaución y desde luego no equivale a "perdedores de sal".

En nuestros estudios el balance de Na fue positivo en 11 casos, es decir, que la excreción de Na fue inferior a la ingesta y - solamente en 5 casos el balance total de Na fue negativo o sea que la excreción de Na fue superior a la ingesta.

En 6 casos, de los primeros, esporádicamente durante 1 ó 2 -- días el balance parcial fue negativo. De esto deduciremos que el -- término introducido por Bartter y Schwartz (10) debe tomarse en el sentido de que pierden sal, de modo inadecuado para la concomitante hiponatremia que tienen, algunos niños incluso más de lo que ingieren. Pero no lo hacen del mismo modo que los "perdedores de sal" en los que estas pérdidas urinarias de Na se acompañan de hipovolemia aguda e incluso shock, situación clínica que no presentó ninguno de nuestros enfermos. Y se comportan también de modo diferente a como lo hacen los niños hiponatremicos sin enfermedad renal que retienen sal de modo ávido.

La cuantía de la eliminación urinaria de Na no parece depender

enteramente de la depresión o supresión de la aldosterona, pues no existe en nuestros casos relación significativa entre los niveles de aldosterona (que están bajos durante la SIADH en nuestros enfermos) y la eliminación urinaria de Na, al menos no coincidiendo la máxima supresión de la aldosterona con la máxima eliminación urinaria de Na.

La relación del Na máximo excretado coincide significativamente con la TCH_2O máxima observada (tabla 13 y figura 15), o sea que la eliminación máxima de Na parece estar relacionada con la máxima reabsorción tubular de agua, que indirectamente en estos niños nos da la expansión del espacio extracelular.

Esto está de acuerdo parcialmente con la hipótesis de Kaye - (96) de que la eliminación de Na parece estar relacionada con la rapidez e intensidad de sobreexpansión del espacio extracelular. - Si la sobreexpansión es lenta no hay natriuresis o está poco manifiesta y si la sobreexpansión es rápida se eliminará gran cantidad de Na. Pero Kaye explica la natriuresis a través de variaciones en los niveles de aldosterona, que nosotros también hemos encontrado, aunque no se correlacionan bien con las natriuresis de estos enfermos.

Los informes de los niveles de aldosterona en este síndrome son confusos y varían según los autores desde valores altos, norma

les, excesivamente bajos o incluso suprimidos (61, 64, 87, 143, 183). Parece que guardan relación con estímulos contrapuestos de por un lado, la hiponatremia bien directamente o a través del sistema renina-angiotensina, estimularía su liberación y por otro lado, la expansión del volúmen del espacio extracelular que incrementando la carga filtrada e inhibiendo la reabsorción proximal tubular del Na, deprimiría la liberación de aldosterona.

Nosotros hemos encontrado valores bajos de aldosterona urinaria, $2,88 \pm 2,55$ Ug/24 horas, pero como ha hemos comentado no se correlacionan con la TcH_2O máxima observada ni con la excreción máxima de Na.

La eliminación urinaria máxima de Na y la TcH_2O máxima se correlacionan pobremente con la uréa plasmática. A mayor TcH_2O debería corresponder menor nivel de uréa plasmática, pero la correlación no es buena debido quizás a que la uréa, si bien proporciona un índice indirecto del grado de expansión del espacio extracelular y -- por tanto de la filtración glomerular, en estos niños que nosotros hemos estudiado, el valor real de la uréa está enmascarado por el acto quirúrgico y por las citostáticas con los casos en que las hemos usado.

3.3.- HIPONATREMIA

La hiponatremia es debida fundamentalmente a la retención de

líquidos por la incapacidad primordial que tienen estos enfermos de excretar agua osmóticamente libre. Así la \bar{X} de la TcH_2O en nuestros enfermos fue de $0,31 \pm 0,21$ ml/min.

En segundo lugar puede depender de las pérdidas renales de Na, que no tienen todos los enfermos.

La \bar{X} del Na plasmático en la SIADH de nuestros enfermos (tabla 11) fue de 128,25 mEq/l y desciende a 126,6 mEq/l considerando solo los niños que tuvieron balance negativo de Na y la \bar{X} de la TcH_2O de 0,31 ml/m. asciende a 0,50 ml/m en estos mismos niños. Esto muestra que los niños con valores medios más bajos de Na plasmático son aquellos que excretan mayor cantidad de Na urinario y son los mismos que rebotaban más agua a nivel tubular o sea que expanden más el espacio extracelular.

3.4.- Na Plasmático y relación osmolar

Durante la fase de SIADH la relación osmolar no cae por debajo de 1, es decir, los pacientes son incapaces de producir orina diluida, lo que sugiere una continuada e inapropiada secreción de hormona antidiurética (figura 17).

La normalización de la natremia coincide con relaciones osmolares inferiores a 1, o sea, que la natremia parece normalizarse a través de buena diuresis.

La excreción urinaria de aldosterona se incrementa notablemente durante el periodo de recuperación.

La \bar{X} de aldosteroninuria en este periodo fue de $15,42 \pm 8,12$ Ug/24 horas. El balance, pues, positivo de Na en esta fase depende también en alguna medida de la aldosterona.

Durante el periodo de recuperación no se demuestran cambios significativos en la uréa plasmática, la \bar{X} de $18,25 \pm 6,34$ mgr%, por lo que no parece que la FGR sea un factor importante en la retención de Na.

3.5.- Relación de la TcH_2O y la Cosm

La figura 18 muestra que la TcH_2O varía directamente y casi linealmente con la Cosm y que la Cosm, la TcH_2O y el volúmen urinario tienden a ser más altos cuando la excreción urinaria de Na es mayor, aunque ocurren variaciones amplias durante la fase hiponatrémica.

Se acepta, en general, que ni incrementos en la FGR ni la disminución de la aldosterona explican enteramente la respuesta natriurética en los pacientes con SIADH. Se ha propuesto que estos tienen una depresión de la reabsorción tubular proximal del Na. Nuestro trabajo aporta evidencia que apoya esto, pues el hallazgo de que la Cosm elevada se asocia con TcH_2O elevada sugiere un suministro incre

mentado de Na al asa ascendente de Henle desde el túbulo proximal. Si la natriuresis fuera debido solo a disminución de la reabsorción distal del Na, no debería esperarse un incremento de la TcH_2O . Por ello, la relación lineal entre TcH_2O y la Cosm proporciona evidencia indirecta de que hay un suministro elevado de Na desde el túbulo proximal al asa de Henle.

Una relación similar, interpretada del mismo modo, se ha observado en sujetos normales durante infusiones constantes de soluciones salinas y Pitresin (143) y Martino y col. (121) han mostrado en perros este efecto de la expansión acuosa sobre la reabsorción proximal usando un modelo de bloqueo tubular distal.

Por otro lado, la pendiente relativamente alta de esta curva de Cosm - TcH_2O explica que los incrementos en el aclaramiento osmolar se asocian con incrementos menores de los esperados en el flujo de orina, pues aumenta linealmente la TcH_2O . Por esto podemos explicar fácilmente cómo la administración de sueros salinos, aumentaron la concentración osmolar, eliminándose la sal administrada, a costa de aumentar todavía más la TcH_2O , y consiguientemente la expansión del espacio extracelular.

3.6.- VALORES PLASMATICOS DE AVP EN LA SIADH

En la SIADH se han publicado valores extraordinariamente elevados de AVP en plasma. Esto está en relación a que la mayoría de los

casos estudiados serían procesos tumorales y secreción autónoma de hormona antidiurética o péptidos semejantes a la ADH con igual inmunoadactividad. Valores mínimamente elevados, no obstante, pueden ser suficientes para producir las manifestaciones bioquímicas y clínicas de la secreción inadecuada de hormona antidiurética. Pues aunque mínimos, sino son suprimibles, originarán un aumento progresivo y global de agua y consiguiente caída de la concentración del Na sérico, a no ser que se restrinja la ingesta de líquidos.

Nuestros enfermos tenían \bar{X} de AVP plasmático de $16,28 \pm 14,56$ pg/ml (tabla 14), claramente elevados para nuestros controles y para los valores basales de la literatura.

Los niveles de AVP durante la SIADH se correlacionan bien con la osmolaridad urinaria, coeficiente de correlación de 0,73 (figura 19) y asimismo se correlacionan bien con la TcH_2O , coeficiente de correlación 0,67 (figura 20) lo cual parece mostrar que la AVP plasmática es proporcional a la osmolaridad urinaria y a la TcH_2O . La correlación con otros parámetros es pobre estadísticamente. En la fase de normalización de la natremia la \bar{X} de la AVP plasmática descendió a $3,31 \pm 2,74$ pg/ml.

3.7.- VALORES DE AVP PLASMATICOS DURANTE EL ACTO OPERATORIO

La oliguria que ocurre durante los procedimientos quirúrgicos y que continúa en la fase inmediata posoperatoria está influenciada

por alteraciones en la función renal y en los aclaramientos osmolares. La demostración de que la administración de cargas acuosas durante este período no es seguida de las diuresis esperadas ha derivado a pesar de que se secretan grandes cantidades de ADH y que -- ella juega un papel significativo en la producción de esta fase -- oligúrica.

Durante el acto operatorio, la determinación de AVP plasmática (figura 24) muestra que los niveles basales no se diferencian - de los basales en niños con ingesta ad libitum, quizás por que la restricción de líquidos que sistemáticamente se les impone 4 horas antes de la cirugía, no es de suficiente entidad para elevar la hormona antidiurética.

Trás la anestesia se eleva bruscamente la AVP a 20,9 pg/ml., hecho ya conocido y que puede tener importancia clínica pues a algunos niños durante el 1º ó 2º día postoperatorio puede administrar se sedantes para el dolor que pueden incidir en el curso evolutivo de la SIADH, aunque nosotros excepcionalmente los usamos. Durante el propio acto operatorio las tracciones peritoneales o viscerales producen bruscos picos de AVP. Al cierre quirúrgico de la herida, - la hormona antidiurética permanece elevada 8,67 pg/ml.

La oliguria que aparece en el inmediato postoperatorio puede, pues, depender en cierto modo de estas elevaciones de AVP inducidos por los anestésicos, de las propias manipulaciones sobre víceras o

peritoneo, factor quizás crítico en el curso tempestuoso de algunos niños postoperados así como del shock hemorrágico y que no parece depender de disminución de la FGR pues no hemos visto alteraciones significativas de la uréa plasmática.

La mayoría de los autores piensan que la elevada actividad an tidiurética y el cuadro clínico de la SIADH retorna a la normalidad hacia el 5º - 6º día en adultos. En nuestros enfermos la normalización de la natremia se produce al 4º día, quizás en relación a variables tales como fluidoterapia impuesta, adaptación más rápida a los cambios hemodinámicos inducidos y/o procedimientos quirúrgicos más o menos grandes pero con suave y correcta manipulación visceral.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1) Hemos realizado un método de determinación plasmática de AVP por RIA que creemos que es válido para las necesidades que nos habíamos planteado.

- 2) Los valores basales en niños con ingesta libre de agua nos han dado:

\bar{X} de $1,71 \pm 0,61$ pg/ml. En 3 adultos sanos trós 10 horas sin ingesta de líquidos nos dió \bar{X} de $2,55 \pm 0,61$ pg/ml y trós -- una carga acuosa de 10 cc/Kg y fumando \bar{X} de $4,58 \pm 0,88$ pg/ml.

Los valores basales trós 12 horas sin ingesta de líquidos en 4 adultos sanos fue de $5,53 \pm 0,87$ pg/ml.

El test de deshidratación con furosemida y posterior hidratación con carga acuosa de 20 cc/Kg muestra aumentos progresivamente crecientes en los niveles de AVP y posterior aclaramiento plasmático rápido sin llegar a anularse (tabla 8, - figura 11).

- 3) Uno de los hechos más característicos de la SIADH es la "pérdida urinaria de Na". Hemos comprobado que todos los niños estudiados perdían sal de modo inadecuado para la concomitante hiponatremia que tenían.

En 5 niños de los 16 estudiados el balance de la pérdida de Na urinario fue superior a la ingesta. En otros 5 de los 10 restantes cuyo balance urinario de Na fue positivo, esporádicamente durante 1 ó 2 días tuvieron pérdidas urinarias superiores a la ingesta de Na.

- 4) La excreción de aldosterona urinaria durante la SIADH la hemos encontrado descendida, lo cual habla a favor de que la pérdida urinaria de Na depende parcialmente de ella. Pero -- sin embargo no hemos encontrado relación entre la cuantía de la eliminación de Na y la supresión o disminución de la aldosterona urinaria.
- 5) La relación del Na máximo excretado coincide con la TcH_2O máxima observada, la cual mide indirectamente la expansión -- del espacio extracelular.
- 6) Hemos encontrado en relación a la hiponatremia que los niños con valores más bajos de Na plasmático son aquéllos que reabsorben mayor cantidad de agua a nivel tubular, o sea, que -- tienen mayores TcH_2O .
- 7) Durante la fase de SIADH, la retención osmolar orina/plasma -- no cae por debajo de 1, lo que sugiere una continuada e inapropiada secreción de hormona antidiurética.

La normalización de la natremia coincide con relaciones osmo-
lares inferiores a 1 y con aumento de la excreción urinaria-
de aldosterona, por lo que pensamos que dicha normalización-
se realiza a través de una brusca diuresis y de balance posi-
tivo de Na debido a la aldosterona. No creemos que este ba-
lance positivo de Na dependa de disminución de la FGR pues -
la uréa plasmática no se modifica.

- 8) La TcH_2O en nuestros enfermos varía directa y casi linealmen-
te con la Cosm. Esto apoya la hipótesis de que existe duran-
te la SIADH una inhibición de la reabsorción proximal de Na
con suministro incrementado de Na al asa ascendente de Henle.

La pendiente, además, relativamente alta de la curva explica
que los incrementos en el aclaramiento osmolar se asocian --
con incrementos menores de los esperados en el flujo de ori-
na, pues aumenta linealmente la TcH_2O . Esto explica que el -
tratamiento de estos enfermos con suero salino, aumentará la
Cosm, eliminando el Na administrado a costa de aumentar toda-
vía más la TcH_2O .

- 9) La \bar{X} de la AVP plasmática en la SIADH nos dió:

$$16,28 \pm 14,56 \text{ pg/ml}$$

Los niveles de AVP se correlacionan bien con la osmolaridad
urinaria y con la TcH_2O .

10) La oliguria que aparece en el inmediato postoperatorio depen
de quizás de los aumentos en AVP que se producen durante el
acto quirúrgico. Hemos encontrado picos de AVP durante la --
anestesia y durante la tracción peritoneal. Esta oliguria no
parece depender de disminución de FGR pues la úrea plasmática
no se modifica.

11) La duración de la SIADH en los niños postoperados tiene una
duración media de 4 días, menor que en adultos lo cual puede
deberse a la fluidoterapia impuesta o a la suave manipulación
visceral y peritoneal.

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Abel J.J.: "Physiological, Chemical and Clinical Studies on - Pituitary Principles". Bull Johns HopK. Hops. 35: 305, 1924.
- 2.- Acher R., Chauvet J., Olivry G.: "Sur L'existence Eventuelle - D'une Hormone Unique Neurohipophysaire". Bioch. Biophys. Act. 22: 421, 1956.
- 3.- Ahmed A., George B., Gonzales-Aubert C., Dingman J.: "Increased Plasma Arginine Vasopressin in Clinical Adrenocortical -- Insufficiency and its Inhibition by Glucosteroids". J. Clin. Invest. 46: 111, 1967.
- 4.- Amatruda T.T., Mulrow P.J., Gallogher J.C., Sawyer W.H.: -- "Carcinoma of the Lung with Inappropriate Antidiuresis". Demonstration of Antidiuretic Hormone-Like Activity in Tumor Extract. N. Engl. J. Med. 269: 544, 1963.
- 5.- Aubry R.H., Nankin H.R., Moses A., Streeten D.: "Measurement - of the Osmotic Threshold for Vasopressin Release in Human -- Subjects, and its Modification by Cortisol". J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 1481, 1965.
- 6.- Baker R., Hurley M., Feldman W.: "Treatment of Recurrent Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone with - Lithium". J. Pediat. 90: 480, 1977

- 7.- Baratz R., Phillein D., Patterson R., "Plasma Antidiuretic Hormone and Urinary Output During Continuous Positive-Pressure Breathing in Dogs". *Anesthesiol.* 34: 510, 1971.
- 8.- Barer R., Heller H., Lederis K.: "The Isolation, Identification and Properties of the Hormone Granules of the Neurohypophysis". *Proceed. R. Sol. B.* 158: 388, 1963.
- 9.- Barnett H.L., Einhorn A.H.: "Transtornos Primarios de la Homeostasis Hídrica". Pediatría. 2 Tomo Ed. Labor S.A., 1ª ed. Barcelona 1977.
- 10.- Bartter F., Schwartz W.: "The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone". *Am. J. Med.* 42: 790, 1967.
- 11.- Baumann G., López-Amor E., Dingman J.: "Plasma Arginine Vasopressin in the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion". *Am. J. Med.* 52: 19, 1972.
- 12.- Beardwell C.G., Geelen G., Palmer H.M., Roberts D., Salamanson L.: "Radioimmunoassay of Plasma Vasopressin in Physiological and Pathological States in Man". *J. Endocrinol.* 67: 189, 1975.
- 13.- Beck L.: "Hypouricemia in the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone". *N. Engl. J. Med.* 301: 528, 1979.

- 14.- Bell N., Schedl H.P., Bartter F.: "An Explanation for Abnormal Water Retention and Hypoosmolality in Congestive Heart Failure" Am. J. Med. 36: 351, 1964.
- 15.- Berl T., Capnapaphornchai P., Harbottle J.: "Mechanism of -- Stimulation of Vasopressin Release During Beta Adrenergic -- Stimulation with Isoproterenol". J.Clin. Invest. 53: 857, 1974.
- 16.- Berliner R.W., Levinsky N., Davidson D., Eden M.: "Dilution - and concentration of the Urine and the Action of Antidiuretic Hormone". Am. J. Med. 24: 730, 1958.
- 17.- Blair-Bell W.: "The Pituitary Body and the Therapeutic Value - of the Infundibular Extract in Shock, Uterine Atony and Intestinal Paresis". Brit Med. J., ii, 1609, 1909.
- 18.- Bonjour J.P., Malvin R.: "Simulation of ADH Release by the -- Reninangiotensin System". Am. J. Physiol. 218: 1555, 1970.
- 19.- Borst J., de Vries L.: "The Three Types of Natural Diuresis". Lancet 2: 1, 1950.
- 20.- Bower B.F., Mason D.M. Forsham P.H.: "Bronchogenic Carcinoma - with Inappropriate Antidiuretic Activity in Plasma and Tumor". N. Engl. J. Med. 271: 934, 1964.

- 21.- Bradbury M.: "Alteraciones Electrolíticas y el Cerebro". Clínica de los Trastornos Hidroelectrolíticos. Maxwell W., Ed. Toray Barcelona, 2ª ed. 1976.
- 22.- Brennan L., Malvin R. Jochim K., Roberts D.: "Influence of --
Right and Left Atrial Receptors on Plasma Concentrations of ADH
and Renin". Am. J. Physiol. 221: 273, 1971.
- 23.- Brisman R., Chutorian A.: "Inappropriate Antidiuretic Hormone -
Secretion". Arch. Neurol. 23: 63, 1970.
- 24.- Bricker N.S.: "The Control of Sodium Excretion with Normal and
Reduced Nephron Populations". Am. J. Med. 43: 313, 1966.
- 25.- Cadnapaphornchai P., Boykin J.L., Berl T., McDonald K.M., --
Schrier R.W.: "Mechanism of Effect of Nicotine on Renal Water
Excretion". Am. J. Physiol. 227: 1216, 1974.
- 26.- Cajal R.S.: "Histologie du Systeme Nerveux de L'homme et des
Vertebrés". Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
Instituto Ramón y Cajal. 2ª Reimpresión. Madrid 1972.
- 27.- Carter N., Rector F., Seldin D.: "Hyponatremia in Cerebral -
Disease Resulting from the Inappropriate Secretion of Anti-
diuretic Hormone". N. Engl. J. Med. 264: 67, 1961.

- 28.- Casado de Frias E., Balboa de Paz F., Pérez Martínez A., Palacios Mestres C.: "Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone and the Effect of Lithium in its Treatment". J. Pediat. 96: 153, 1980.
- 29.- Chang W.Y., Sawyer W.H.: "Saluretic Actions of Neurohypophysial Peptide in Conscious Dogs". Am J. Physiol. 201: 799, 1961.
- 30.- Cohen L., di Sant'Agnese P., Taylor A., Gill J.: "The Syndrome of inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion as a Cause of Hyponatremia in Cystic Fibrosis". J. Pediat. 90: 574, 1977.
- 31.- Conte-Devolx B., Rougon-Rapuzzi G., Millet Y.: "Dosages Plasmatiques Radioimmunologiques de la 8-Arginine Vasopressine Réponse à la Stimulation per la Nicotine". Ann. Endocrinol. (Paris) 38: 61, 1977.
- 32.- Cowley A.W., Monos E., Guyton A.C.: "Interaction of Vasopressin and the Baroreceptor Reflex System in the Regulation of Arterial Blood Pressure in the Dog". Circulat. Research. 34: 505, 1974.
- 33.- Czaczkes J.W., Kleeman C.R., Koenig M.: "Physiologic Studies of Antidiuretic Hormone by its Direct Measurement in Human Plasma" J. Clin. Invest. 43: 1625, 1964.

- 34.- Czaczkes J.W., Kleeman C.R.: "The Effect of Various States of - Hydration and the Plasma Concentration on the Turnover of Anti-diuretic Hormone in Mammals". J. Clin. Invest. 43: 1649, 1964.
- 35.- Dale H.H.: "On Some Physiological Actions of Ergot". J. Physiol. 34: 163, 1906.
- 36.- De Fronzo R., Siegel N., Pearson H.: "More on the Pathogenesis and Management of Hyponatremia in the Crisis of Sickle Cell - Disease". J. Pediat. 89: 1038, 1976.
- 37.- De Rubertis F.R., Michelis M.J., Beck N., Field J.B., Davis B. B.: "Essential Hypernatremia Due to Ineffective Osmotic and - Intact Volume Regulation of Vasopressin Secretion". J. Clin. Invest. 50: 97, 1971.
- 38.- De Wied D., Bohus B., Ernst A., De Jong W., Nieuwenhuizen W., Pieper E., Yasamura S.: "Several Aspects of the Influence of Vasopressin on Pituitary-Adrenal Activity". Intern. J. Neuroph. 4: 157, 1965.
- 39.- De Wied D., Bohus B., Wimersma G.: "Memory Deficit in Rats with Hereditary Diabetes Insipidus". Brain Research 85: 152, 1975.

- 40.- Dean C.R., Hope D.B., Kazic T.: "Evidence for the Storage of Oxytocin with Neurophysin I and of Vasopressin with Neurophysin II in Separate Neurosecretory Granules". Brit. J. Pharmac. 34: 192, 1968.
- 41.- Debanski J.: "The quantitative Assay of Vasopressin". Brit. J. Pharmac. 7: 567, 1952.
- 42.- Deutsch S., Goldberg M., Dripps R.: "Postoperative Hyponatremia with the Inappropriate Release of Antidiuretic Hormone". Anesthes. 27: 250, 1966.
- 43.- Dingman J.F., Despointes R.H.: "Adrenal Steroid Inhibition of Vasopressin Release from the Neurohypophysis of Normal Subjects and Patients with Addison's Disease". J. Clin. Invest. 39: 1851, 1960.
- 44.- Dirks J., Cirksema W., Berliner R.: "The effect of Saline Infusion on Sodium Reabsorption by the Proximal Tubule of the Dogs". J. Clin. Invest. 44: 1160, 1965.
- 45.- Dogterom J., Wimersma G., Swaab D.F.: "Evidence for the Release of Vasopressin and Oxytocin into Cerebrospinal Fluid: Measurements in Plasma and CSF of Intact and Hypophysectomized Rats". Neuroendocrinol. 24: 108, 1977.

- 46.- Douglas W.W.: "How do Neurons Secrete Peptides? Exocytosis -- and its Consequences, Including Synaptic Vesicle Formation in the Hypothalamo-Neurohypophyseal System". Prog. Brain Research 39: 21, 1973.
- 47.- Du Vigneaud V., Gish D.T., Katsoyannis P.G., Hess G.P.: -
"Synthesis of the Pressor-Antidiuretic Hormone, Arginine-Vasopressin". J. Am. Chem. Soc. 80: 3355, 1958.
- 48.- Du Vigneaud V.: "Hormones of the Mammalian Posterior Pituitary Gland and their Naturally Occurring Analogues". John Hook. -
Med. J. 124: 53, 1969.
49. Dudley H.W.: "Some Observations on the Active Principles of the Pituitary Gland". J. Pharmac. 14: 295, 1919.
- 50.- Dudley H.F., Boling E.A., Lequesne L.P., Moore F.D.: "Studies on Antidiuresis in Surgery: Effects of Anesthesia, Surgery and Posterior Pituitary Antidiuretic Hormone on Water Metabolism - in Man". Ann. Surg. 140: 354, 1954.
- 51.- Dunn F.L., Brennan T.J., Nelson A.E., Robertson G.L.: "The role of Blood Osmolality and Volume in Regulating Vasopressin Secretion in the Rat". J. Clin. Invest. 52: 3212, 1973.
- 52.- Eales L., Dowdle E.: "Electrolyte Abnormalities in Porphyria". Lancet 1: 51, 1969.

- 53.- Edwards C.R.: "Vasopressin and Oxytocin in Health and Disease".
Clin. Endocrinol. Metab. 6: 223, 1977.
- 54.- Edwards C.R.W.: "Measurement of Plasma and Urinary Vasopressin
by Immunoassay". Proc. Roy. Soc. Med. 64: 32, 1971.
- 55.- Epstein F., Levitin H., Glaser G., Laviates P.: "Cerebral Hypona-
tremia". N. Engl. J. Med. 265: 513, 1961.
- 56.- Farmi F.: "Über Diabetes Insipidus und Hypophysistherapie". -
Wiener Klin. Wochenschr. 26: 1867, 1913.
- 57.- Fawcett C.P., Powell A.E., Sachs H.: "Biosynthesis and Release of
Neurophysin". Endocrinol. 88: 1299, 1968.
- 58.- Feigin R.: "Meningitis Bacteriana en el Neonato". Clin Perinatal.
4: 105, 1977.
- 59.- Feldman W., Drummond K., Klein M.: "Hyponatremia Following -
Asphyxia Neonatorum". Act. Pediat. Scand. 59: 52, 1970.
- 60.- Fichman M., Bethune J.: "The Role of Adrenocorticoids in the -
Inappropriate Antidiuretic Hormone Syndrome". Ann. Int. Med.
68: 806, 1968.

- 61.- Fichman M., Michelakis A.M., Horton R.: "Regulation of Aldosterone in the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH)". J. Clin. Endocrinol. 39: 136, 1974.
- 62.- Fichman M.P., Brooker G.: "Deficient Renal Cyclic Adenosine 3' - 5' Adenosine Monophosphate Producing in Nephrogenic Diabetes Insipidus". J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 45, 1972.
- 63.- Fine R., Clarke R., Shore N.: "Hyponatremia and Vincristine Therapy". Am. J. Dis. Child. 112: 256, 1966.
- 64.- Fischer A.: "Obscure and Unusual Edema". Pediatrics 37: 506, - 1966.
- 65.- Frank J.E.: "Über Beziehungen der Hypophyse zum Diabetes Insipidus". Klin. Wochensh. 49: 393, 1912.
- 66.- Fressinaud P., Rohmer V., Gerze C., Gailand F., Bigorgne J.: - "Variations du Taux Urinaire de L'hormone Antidiuretique en - Function de L'apport sodé". Nouv. Presse Med. 8: 2457, 1979.
- 67.- Friedman A., Segar W.: "Antidiuretic Hormone Excess". J. Pediat. 94: 521, 1979.
- 68.- Friedman A., Chesney R., Bargman G., Segar W.: "Lack of Inhibition of Vasopressin Release in Midfacial Hypoplasia". J. Pediat. 94: 591, 1979.

- 69.- Gaitan E., Cobo E., Mizrahi M.: "Evidence for the Differential Secretion of Oxytocin and Vasopressin in Man". J. Clin. Invest. 43: 2310, 1964.
- 70.- Gardner L.: "Enfermedades Genéticas y Endocrinas de la Infancia" Salvat 1ª ed. Barcelona 1971.
- 71.- Ginsburg M., Ireland M.: "The Hormone Binding Protein of the - Neurohypophysis". J. Physiol. 169: 150, 1963.
- 72.- Goetz K.L., Bond G.C., Bloxham D.D.: "Atrial Receptors and - Renal Function". Physiol Rev. 55: 157, 1975.
- 73.- Goldbert M.: "Hyponatremia and the Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone". Am. J. Med. 35: 293, 1963.
- 74.- Goodyer A., Glenn W.: "Observations on the Hyponatremia Follow ing Mitral Valvulotomy". Circulation 11: 584, 1955.
- 75.- Grantham J.J., Brown R., Schloerb P.: "Asymptomatic Hyponatremia and Bronchogenic Carcinoma: The Deleterious Effects of -- Diuretics". Am. J. Med. Sci. 249: 273, 1965.
- 76.- Grantham J.J., Burg M.: "Effects of Vasopressin and Cyclic AMP on Isolated Collection Tubules". Am. J. Physiol. 211: 255, 1966.

- 77.- Graze K., Molitch M., Post K.: "Chronic Demeclocycline Therapy in the Syndrome of Inappropriate ADH Secretion Due to Brain Tumor". J. Neurosurg. 47: 933, 1977.
- 78.- Green H., Harrington A., Valtin H.: "Vasopressin (ADH) and the Inhibition of Water Diuresis in Adrenal Insufficiency". J. Clin. Invest. 48: 32 a, 1969.
- 79.- Gupta K.K.: "Electrolyte Abnormalities in Porphiria". Lancet 2: 971, 1968.
- 80.- Hadeed A., Leake R., Weitzman R., Fisher D.: "Possible Mechanisms of High Blood Levels of Vasopressin During the Neonatal Period". J. Pediat. 94: 805, 1979.
- 81.- Haden H.T., Knox G.W.: "Cerebral Hyponatremia with Inappropriate Antidiuretic Hormone Syndrome". Am. J. Med. Sc. 249: 381, 1965.
- 82.- Hamilton B.P., Upton G.V., Amatruda T.: "Evidence for the Presence of Neurophysin in Tumors Producing the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis". J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 764, 1972.
- 83.- Hamilton D.V.: "Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Associated with Cerebellar and Cerebral Atrophy". Postgrad. Med. J. 54: 427, 1978.

- 84.- Hantman D., Rossier B., Zohman R.: "Rapid Correction of Hyponatremia in the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone: An Alternative Treatment to Hypertonic Saline". - Ann. Int. Med. 78: 870, 1973.
- 84'.- Hayward J.N., Smith W.K.: "Central Neurocontrol of Antidiuretic Hormone". Trans. Am. Neurol. Ass. 87: 25, 1962.
- 85.- Harrington A.: "Hyponatremia Due to Sodium Depletion in the -- Absence of Vasopressin". Am. J. Physiol. 222: 768, 1972.
- 86.- Heineman H., Laragh J.H.: "Inappropriate Renal Sodium Loss Re-- verted by Vena Cava Obstruction". Ann. Int. Med. 65: 708, 1966.
- 87.- Hellman E., Tschudy D., Bartter F.: "Abnormal Electrolyte and - Water Metabolism in Acute Intermittent Porphyria". Am. J. Med. 32: 734, 1962.
- 88.- Henry J.P., Pearce J.W.: "The Possible Role of Cardiac Atrial - Stretch Receptors in the Induction of Changes in Urine Flow". - J. Physiol. 131: 572, 1956.
- 89.- Holland R., Cross B., Sawyer C.H.: "Effects of Intracarotid -- Injections of Hypertonic Solutions on the Neurohypophyseal Milk- Ejection Mechanism". Am. J. Physiol. 196: 791, 1959.

- 90.- Howell W.H.: "The Physiological Effects of Extracts of the Hypophysis Cerebri and Infundibular Body". J. Exper. Med. 3: 245, 1898.
- 91.- Isaac S., Siegel R.: "Therapeutische Versuche mit einer Besunderen Fraktion des Hypophysenhinterlappens bei Diabetes Insipidus Nebst Bemerkungen Über Ihren Wirkungsmechanismus". Klin. --- Wochensc. 8: 1700, 1929.
- 92.- Johnson J.A., Moore W., Segar W.: "Small Changes in Left Atrial Pressure and Plasma Antidiuretic Hormone Titters in Dogs". Am. J. Physiol. 217: 210, 1969.
- 93.- Jones C.W., Pickering B.T.: "Rapid Transport of Neurohypophysial Hormones in the Hypothalamo-Neurohypophysial Tract". J. Physiol. 208: 730, 1970.
- 94.- Kaplan S., Feigin R.: "The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone in Children with Bacterial Meningitis". J. Pediat. 92: 758, 1978.
- 95.- Katz F.H., Smith J.A., Lock J.P., Loeffel D.E.: "Plasma Vasopressin Variation and Renin Activity in Normal Active Humans". -- Hormone Res. 10: 289, 1979.

- 96.- Kaye M.: "An Investigation into the Cause of Hyponatremia in the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone". - Am. J. Med. 41: 910, 1966.
- 97.- Kendler K., Weitzman R., Rubin R.: "Lack of Arginine Vasopressin Response to Central Dopamine Blockade in Normal Adults". J. - Clin. Endocrinol. Metab. 47: 204, 1978.
- 98.- Kleeman C.R., Czaczkes J.W., Cuttler R.: "Mechanisms of Impaired Water Excretion in Adrenal and Pituitary Insufficiency: IV Antidiuretic Hormone in Primary and Secondary Adrenal Insufficiency". J. Clin. Invest. 43: 1641, 1964.
- 99.- Klenk E., Winters R.: "Disorders of Antidiuretic Hormone Secretion". The Body Fluids in Pediatrics. Winters R.W., Brown and - Co Boston, 1973.
- 100.- Kravath R., Aharon A., Abal G., Finberg L.: "Clinically Significant Physiologic Changes from Rapidly Administered Hypertonic - Solutions: Acute Osmolar Poisoning". Pediatrics 46: 267, 1970.
- 101.- Krúck F., Kramer H.J.: "Third Factor and Edema Formation". - Contr. Nephrol. 13: 12, 1978.
- 102.- Kuchel O., Thaub N., Unger T.: "Dopamine-Sodium Relationship: - Is Dopamine Part of Endogenous Natriuretic System". Contr. -- Nephrol. 13: 27, 1978.

- 103.- Kumar A., Pontoppidan H., Baratz R., Laver M.: "Inappropriate - Response to Increase Plasma ADH During Mechanical Ventilation - in Acute Respiratory Failure". *Anesthesiol.* 40: 215, 1974
- 104.- Kurtzman N.A., Roger P.W.: "The Diuretic Effect of Antidiuretic Hormone". *Clin. Research* 20: 600, 1972.
- 105.- Labella F.S., Beaulieu G., Reiffenstein R.J.: "Evidence for the Existence of Separate Vasopressin and Oxytocin-Containing -- Granules in the Neurohypophysis". *Nature* 193: 173, 1962.
- 106.- Lam A., Sibbald W.J., Boone J.: "Diabetes Insipidus Transitoria como Complicación de una Meningitis por Hemophilus Influenzae". *Pediatrics* 5: 402, 1978.
- 107.- Lauson H.D.: "Metabolism of Antidiuretic Hormones". *Am. J. Med.* 42: 713, 1967.
- 108.- Leaf A., Bartter F.C., Santos R.F., Wrong D.: "Evidence in Man that Urinary Electrolyte Loss Induced by Pitressin is a Function of Water Retention". *J. Clin. Invest.* 32: 868, 1953.
- 109.- Leaf A.: "Membrane Effects of Antidiuretic Hormone". *Am. J. - Med.* 42: 745, 1967.

- 110.- Legros J., Pestere G., Marcus S., Groot W., Reynaert R.: "Release of Neurophysin I and II during and after Parturition in Cows". J. Endocrinol. 74: 487, 1977.
- 111.- Leksell L.G.: "Influence of Prostaglandin E₁ on Cerebral Mechanism Involved in the Control of Fluid Balance". Act. Physiol. Scand. 98: 85, 1976.
- 112.- Lichardus B., Pearce J.W.: "Evidence for a Humoral Natriuretic Factor Released by Blood Volume Expansion". Nature 209: 407, - 1966.
- 113.- Licht A., Fine L., Bourgoignie J.: "Natriuretic Factor a Lasting Enigma". Contr. Nephrol. 13: 3, 1978.
- 114.- Livermore A.H., Du Vigneaud V.: "Preparation of High Potency - Oxytocic Material by the Use of Counter-Current Distribution". J. Biol. Chem. 180: 365, 1949.
- 115.- Luria M., Adelson E., Lochaya F.: "Paroxysmal Tachycardia with Polyuria". Ann. Int. Med. 65: 461, 1966.
- 116.- Macknight A., Leaf A.: "Regulation of Cellular Volume". Physiol Rev. 57: 510, 1977.
- 117.- Magnus R., Schafer E.A.: "The Action of Pituitary Extracts upon the Kidney". J. Physiol. 27, ix-x, 1901.

- 118.- Mangos J., Lobeck Ch.: "Studies of Sustained Hyponatremia Due to Central Nervous System Infection". *Pediatric*. 34: 503, 1964.
- 119.- Martínez-Maldonado M., Terrell J.: "Lithium Carbonate-Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus and Glucose Intolerance". *Arch. Int. Med.* 132: 881, 1973.
- 120.- Martini L., Morpurgo C.: "Neurohumoral Control of Release of - Adrenocorticotrophic Hormone". *Nature* 175: 1127, 1955.
- 121.- Martino J.A., Earley L.E.: "The Effects of Infusion of Water on Renal Hemodynamics and Tubular Reabsorption of Sodium". *J.Clin. Invest.* 16: 1224, 1967.
- 122.- Maxwell M.H., Kleeman Ch.R.: "Clínica de los Trastornos Hidro-electrolíticos". Ed. Toray, Barcelona 2ª ed. 1976.
- 123.- McCrory W., Macaulay D.: "Idiopathic Hyponatremia in an Infant with Diffuse Cerebral Damage". *Pediatric*. 20: 23, 1957.
- 124.- Mellinger R., Petermann L., Jurgenson C.: "Hyponatremia with Low Urinary Aldosterone Occurring in an Old Woman". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34: 85, 1972.
- 125.- Mendoza S.A.: "Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Anti-diuretica". *Clin Pediat. N.A.* 23: 681, 1976

- 126.- Miller M., Moses A.M.: "Mechanism of Chlopropamide Action in -
Diabetes Insipidus". J. Clin. Endocrinol. Metab. 30: 448, 1970.
- 127.- Mills E., Wang S.: "Liberation of Antidiuretic Hormone: Pharma-
cologic Blockade of Ascending Pathways". Am. J. Physiol. 207:
1045, 1964.
- 128.- Mills E., Wang S.: "Liberation of Antidiuretic Hormone: Location
of Ascending Pathways". Am. J. Physiol. 207: 1399, 1964.
- 129.- Mizrahi E., Hobbs J., Goldsmith D.: "Nephrogenic Diabetes Insi-
pidus in Transplacental Lithium Intoxication". J. Pediat. 94:
493, 1979.
- 130.- Molitor H., Pick E.P.: "Zur Kenntnis der Pituitrinwirkung auf
die Diurese". Arch. Experim. Pathol. Pharmacol. 101: 169, 1924.
- 131.- Mor J., Ben-Galim E., Abrahamov A.: "Inappropriate Antidiuretic
Hormone Secretion in an Infant with Severe Pneumonia". Am. J.
Dis. Child. 129: 133, 1975.
- 132.- Moran W., Miltenberger F., Shuayb W., Zimmermann B.: "The Relation
ship of Antidiuretic Hormone Secretion to Surgical Stress". --
Surgery 56: 99, 1964.

- 133.- Mornex R., Mallein R., Fitoussi R., Dechavanne M.: "Interest du Test à la Lysine Vasopressine dans L'exploration Antehypophysaire". Lyon Med. 225: 437, 1971.
- 134.- Morton J.J., Padfield P.L., Forsling M.L.: "A Radioimmunoassay for Plasma Arginine Vasopressin in Man and Dog: Application to Physiological and Pathological States". J. Endocrino. 65: 411, 1975.
- 135.- Moses A., Miller M., Streeten D.: "Quantitative Influence of - Blood Volume Expansion on the Osmotic Threshold for Vasopressin Release". J. Clin. Invest. 27: 655, 1967.
- 136.- Moses A., Streeten D.: "Differentiation of Polyuric States by Measurement of Responses to Changes in Plasma Osmolality Induced by Hypertonic Saline Infusions". Am. J. Med. 42: 368, 19
- 137.- Moses A.: "Diabetes Insipidus and ADH Regulation". Hospital - Practice. 12: 37, 1977.
- 138.- Moulin M.A., Camsonne R., Bigot M.C., Debruyne D.: "A Practical Proposal for Arginine-Vasopressin Radioimmunoassay". Clinica Chimica Acta 88: 363, 1978.
- 139.- Monw D., Bonjour J.P., Malvin R.L., Vander A.: "Central Action of Angiotensin in Stimulating ADH Release". Am. J. Physiol. 220: 239, 1971

- 140.- Moylan F., O'Connell K., Todres D., Shannon D.: "Edema of the Pulmonary Interstitium in Infants and Children". *Pediatrics* 55: 783, 1975.
- 141.- Moylan F., Herring J., Krishnamoorthy K., Rodress D., Shannon D.: "Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in Premature Infants with Cerebral Injury". *Am. J. Dis. Child.* 132: 399, 1978.
- 142.- Nizet A., Robin M., Merchie G., Godon J.P.: "Humoral Control by the Kidney of Interstitial transport of Sodium". *Contr. - Nephrol.* 13: 21, 1978.
- 143.- Nolph K., Scherier R.: "Sodium, Potassium and Water Metabolism in the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion". *Am. J. Med.* 49: 534, 1970.
- 144.- Oliver G. Schafer E.: "On the Physiological Action of Extracts of Pituitary Body and Certain Other Glandular Organs". *J. - Physiol.* 18: 277, 1895.
- 145.- Olsson K.: "Further Evidence for the Importance of CFS Na^+ Concentration in Central Control of Fluid Balance". *Act. Physiol. - Scand.* 88: 183, 1973.

- 146.- Olsson K., Fyhrquist F., Larson B., Eriksson L.: "Inhibition of Vasopressin-Release during Developing Hypernatremia and --- Plasma Hyperosmolality: And Effect of Intracerebro-Ventricular Glycerol". Act. Physiol. Scand. 102: 399, 1978.
- 147.- Orloff J., Handler J.: "The role of Adenosine 3' - 5' Phosphate in the Action of Antidiuretic Hormone". Am. J. Med. 42: 757, 1967.
- 148.- Ott I., Scott J.C.: "The Action of Infundibulin upon the Mammary Secretion". Proceed. Soc. Exper. Biol. New York 8: 48, 1910.
- 149.- Paxson Ch., Stoerner J.W., Denson S., Adcock III E., Morris F.: "Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in - Neonates with Pneumotorax or Atelectasis". J. Pediat. 91: 459, 1977.
- 150.- Perlroth M.G., Tschudy D.P., Marver H.S., Berard C.W., Zeigel R.F., Reclscigl M., Collins A.: "Acute Intermittent Porphyria". Am. J. Med. 41: 149, 1966.
- 151.- Permutt M., Parker Ch., Utiger R.: "Immunochemical Studies with Lysine Vasopressin". Endocrinol. 78: 809, 1966.

- 152.- Pierce J.G., Du Vigneaud V.: "Preliminary Studies on the Amino acid Content of a High Potency Preparation of the Oxytocic -- Hormone of the posterior Lobe of the Pituitary Gland". J.Biol. Chem. 182: 359, 1950.
- 153.- Pomarade R., Moriette G., Czernichow P., Relier J.P.: "Etude - de la Vasopressine Plasmatique Chez les Enfants Prematures -- Soumis á la Ventilation Artificielle". Arch. Franc. Pediat. - 35: 75, 1978.
- 154.- Potts A.M., Gallanger T.F.: "Separation of Oxytocic and Pressor Principles of Posterior Pituitary Extracts". J. Biol. Chem. - 154: 349, 1944.
- 155.- Puente C.M., Romero C., Balboa F., Charro A.L.: "RIA de la Vasopresina. Determinación Directa de Valores Normales en Orino". Comunicación a la Reunión Nacional de Endocrinología. Cádiz - 10-12-V-1979.
- 156.- Radel E., Kochen J., Finberg L.: "Hyponatremia in Sickle Cell Disease: A Renal Salt-Losing State". J. Pediat. 88: 800, 1976.
- 157.- Rathké M.H.: "Über die Entstehung der Glandula Pituitaria". - Arch. Anat. Physiol. Wiss Med. 4: 482, 1838.

- 158.- Rector F., Sellman J., Martínez-Maldonado M., Seldin D.W.: "The Mechanism of Suppression of Proximal Tubular Reabsorption by - Saline Infusions". J. Clin. Invest. 46: 47, 1967.
- 159.- Reinhartz A.C., Vallotton M.B.: "Presence of Two Neurophysins in the Human Pineal Gland". Endocrinol. 100: 994, 1977.
- 160.- Ress L.H.: "The Biosynthesis of Hormones by Non-Endocrine -- Tumours: a Review". J. Endocrinol. 67: 143, 1975.
- 161.- Reynolds D., Dweck H., Cassady G.: "Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in a Neonate with Meningitis". Am. J. Dis. Child. 123: 251, 1972.
- 162.- Robertson G., Mahr E., Athar S., Sinha T.: "Developmental and Clinical Application of a New Method for the Radioimmunoassay of Arginine Vasopressin in Human Plasma". J. Clin. Invest. 52: 2340, 1973.
- 163.- Robertson G., Bhoopalam N., Zelkowitz L.: "Vincristine Neurotoxicity and Abnormal Secretion of Antidiuretic Hormone". - Arch. Int. Med. 132: 717, 1973.
- 164.- Robinson A.G.: "The Neurophysin in Health and Disease". Clin. Endocrinol. Metab. 6: 261, 1977.

- 165.- Robles-Valdés C., Ramírez A., Alcántara J.: "Severe Hyponatremia in Congenital Hypothyroidism". J. Pediat. 94: 631, 1979.
- 166.- Rosenfeld M.: "The Native Hormones of the Posterior Pituitary Gland: The Pressor and Oxytocic Principles". Bull Johns -- Hopkins Hosp. 66: 398, 1940.
- 167.- Rosenow E., Segar W., Zehr J.: "Inappropriate Antidiuretic -- Hormone Secretion in Pneumonia". Mayo Clinic. Proc. 47: 169, 1972.
- 168.- Roth K., Slater S.: "Inactivation of Vasopressin during Pregnancy". Am. J. Obst. Gynec. 83: 1325, 1962.
- 169.- Rovit R.L., Sigler M.R.: "Hypnatremia with Herpes Simplex - Encephalitis". Arch. Neurol. 10: 595, 1964.
- 170.- Rubin R., Poland R., Ravessoud F., Gonin P.R., Tower B.B.: - "Antidiuretic Hormone: Episodic Nocturnal Secretion in Adult Men". Endocrinol. Res. Comunicat. 2: 459, 1975.
- 171.- Rundgren M., Leksell L.G., Lishajko F., Andersson B.: "Deuterium Induced Extinction of ADH-Release in Response to Intracerebroventricular Infusions to Hypertonic NaCl and Angiotensin". Act. Physiol. Secand. 100: 45, 1977.

- 172.- Rundgren M., Fyhrquist F.: "Transient Water Diuresis and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) Induced by Forebrain Lesions of Different Location". Act. Physiol. Scand. 103: 421, 1978.
- 173.- Rymer M., Fishman R.: "Protective Adaptation of Brain to Water Intoxication". Arch. Neurol. 28: 49, 1973.
- 174.- Sachs H.: "Vasopressin Biosynthesis: Incorporation of 3-5 Cysteine in Vasopressin and Protein Associated with Cell Functions". J. Neurochem. 10: 299, 1963.
- 175.- Sachs H.: "Biosynthesis and Release of Vasopressin". Am. J. Med. 42: 687, 1967.
- 176.- Swayer W.H.: "Evidence for the Identify of Natriferin, the Frog Water-Balance Principle and Arginine Vasotocin". Nature 187: 1030, 1960.
- 177.- Swayer W.H.: "Vertebrate Neurohypophysial Principles". Endocrinol. 75: 981, 1964.
- 178.- Sawyer W.H.: "Evolution of Antidiuretic Hormones and their Functions". Am. J. Med. 42: 678, 1967.
- 179.- Schafer E., Vincent S.: "The Physiological Effects of Extracts of the Pituitary Body". J. Physiol. 25: 87, 1899.

- 180.- Scheer R.L., Raisz L., Lloy Ch.W.: "Changes in Diabetes Insipidus During Pregnancy and Lactation". J. Clin Invest 19: 805, 1959.
- 181.- Schiffer M., Lynch R.: "Inappropriate Secretion of ADH as a Cause of Hyponatremia in Cystic Fibrosis". J. Pediat. 91: 850, 1977.
- 182.- Schrier R.W., Berl T.: "Nonosmolar Factors Affecting Renal Water Excretion". N. Engl. J. Med. 292: 81, 1975.
- 183.- Schwartz W.B., Bennet W., Culepor S., Bartter F.C.: "A Syndrome of Renal Sodium loss and Hyponatremia Probably Resulting from Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone". Am. J. Med. 23: 529, 1957.
- 184.- Segar W.E., Moore W.W.: "The Regulation of Antidiuretic Hormone in Man. I Effects of Change in Position and Ambient Temperature on Blood ADH Levels". J. Clin. Invest. 47: 2143, 1968.
- 185.- Selkirk E., Womack I., Dailey W.N.: "Mechanism of Natriuresis and Diuresis During Elevated Renal Arterial Pressure". Am.J. Physiol. 209: 95, 1965.
- 186.- Shalhough R.J., Antoniou L.D.: "The Mechanism of Hyponatremia in Pulmonary Tuberculosis". Ann. Int. Med. 70: 943, 1969.

- 187.- Share L.: "Vascular Volume and Blood Level of Antidiuretic -
Hormone". A. J. Med. 202: 791, 1962.
- 188.- Share L.: "Vasopressin its Bioassay and the Physiological Con-
trol of its Release". Am. J. Med. 42: 701, 1967.
- 189.- Share L.: "Role of Peripheral Receptors in the Increased Releau
sed of Vasopressin in Response to Hemorrhage". Endocrinol. 81:
1140, 1967.
- 190.- Share L.: "Control of Plasma ADH Titer in Hemorrhage: Role of
Atrial and Arterial Receptors". Am. J. Physiol. 215: 1384, -
1968.
- 191.- Singer I., Rotenberg D.: "Mechanism of Lithium Action". N. -
Engl. J. Med. 289: 254, 1973.
- 192.- Sinnatamby C., Edwards C.R., Kitan M., Irving M.: "Antidiuresis
Hormone Response to High and Conservative Fluid Regimes in -
Patients Undergoing Operation". Surgery Gynec. Obst. 139: 715,
1974.
- 193.- Skowsky R., Rosenbloom A., Fisher D.: "Radioimmunoassay Measureu
ment of Arginine Vasopressin in Serum: Development and Applicau
tion". J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 278, 1974.

- 194.- Skowsky W., Fisher D.: "Intermittent Idiopathic Inappropriate Vasopressin Secretion in a Child". J. Pediat. 83: 62, 1973.
- 195.- Sladen A., Laver M., Pontoppidan H.: "Pulmonary Complications and Water Retention in Prolonged Mechanical Ventilation". N. Engl. J. Med. 279: 448, 1968.
- 196.- Somlyo A.P., Somlyo A.B.: "vascular Smooth Muscle. 2 Pharmacology of Normal and Hypertensive Vessels". Pharmac. Rev. 22: 249, 1970.
- 197.- Sousa R.C., Deleave J.: "Inappropriate Secretion of Vasopressin". Lancet 1: 436, 1965.
- 198.- Starling E.H., Verney E.B.: "The Secretion of Urine as Studied on the Isolated Kidney". Proceed. Roy. Soc. 897: 321, 1925.
- 199.- Steele T.H.: "Hypouricemic". N. Engl. J. Med. 301: 549, 1979.
- 200.- Stuart M.J., Cuaso Ch., Miller M., Oski F.: "Syndrome of Recurrent Increased Secretion of Antidiuretic Hormone Following Multiple Doses of Vincristine". Blood 45: 315, 1975.
- 201.- Tagawa H., Vander A.J., Bonjour J.P., Malvin R.L.: "Inhibition of Renin Secretion by Vasopressin in Unanesthetized Sodium-Deprived Dogs". Am. J. Physiol. 220: 949, 1971.

- 202.- Taylor A., Mamelack M., Reaven E., Maffly R.: "Vasopressin: -
Possible Role of Microtubules and Microfilaments in its Action".
Science 181: 347, 1973.
- 203.- Utiger R.: "Inappropriate Antidiuresis and Carcinoma of the -
Lung: Detection of Arginine Vasopressin Extracts by Immunoassay".
J. Clin. Invest. 26: 970, 1966.
- 204.- Utz J.P., German J.L., Louria D.B., Emmons Ch., Bartter F.: -
"Pulmonary Aspergillosis with Cavitation: Iodide Therapy Asso-
ciate with an Unusual Electrolyte Disturbance". N. Engl. J. -
Med. 260: 264, 1959.
- 205.- Valtin H., Schroeder H.: "Familial Hypothalamic Diabetes Insi-
pidus in Rats (Brattleboro Strain)". Am. J. Physiol. 206: 425,
1964.
- 206.- Valtonen M., Eriksson L.: "Responses of Reindeer to Water Load
ing Water Restriction and ADH". Act. Physiol. Scand. 100: 340,
1977.
- 207.- Van Dyke H.B., Chow B.F., Greep R., Rothem A.J.: "The Isolation
of a Protein from the pars Neuralis of the Ox Pituitary with --
Constant Oxytocic, Pressor and Diuresis Inhibiting Activity".
J. Pharmacol. 74: 190, 1942.

- 208.- Vaughan M., Little J., Johnson L., Blask D., Vaughan G., Reiter R.: "Effects of Melatonin and Natural and Synthetic Analogues of Arginine Vasitocin on Plasma Prolactin Levels in Adult Male Rats". Hormone Res. 9: 236, 1978.
- 209.- Verney E.B.: "The Secretion on Pituitrin in Mamals as Shown by Perfussion of the Isolated Kidney of the Dog". Proceed. Roy. Soc. B 99: 487, 1926.
- 210.- Verney E.B.: "The Antidiuretic Hormone and the Factors which Determine its Release". Proc. R. Soc. London (Biol) 135: 25, 1947.
- 211.- Von den Velden R.: "Dis Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen". Klin. Wochensch. 50: 2083, 1913.
- 212.- Vorherr H., Massry S., Utiger R., Kleeman Ch.: "Antidiuretic - Principle in Malignant Tumor Extracts from Patients with Inappropriate ADH Syndrome". J. Clin. Invest. 28: 162, 1968.
- 213.- Vorherr H. Massry S., Fallet R., Kaplan L., Kleeman R.: "Antidiuretic Principle in Tuberculous Tissue of a Patient with - Pulmonary Tuberculosis and Hyponatremia". Ann. Int. Med. 72: 383, 1970.
- 214.- Wales J.K.: "Treatment of Diabetes Insipidus with Carbamazepine". Lancet. ii: 948, 1975.

- 215.- Walter R., Rudinger J., Schwartz I.: "Chemistry and Structure Activity Relations of the Antidiuretic Hormones". Am. J. Med. 42: 653, 1967.
- 216.- Wardener H.E., Greco F.: "The Influence of Solute Excretion - Rate on the Production of Hypotonic Urine in Men". Clin. Sci. 14: 715, 1955.
- 217.- Wardener H.E., Mills I.H., Clapham W.F., Hayter: "Studies on the Efferent Mechanism of the Sodium Diuresis which Follows - the Administration of Intravenous Saline in the Dog". J. -- Clin. Sci. 21: 249, 1961.
- 218.- Weldon V., Kowarski A., Migeon C.J.: "Aldosterone Secretion - Rates in Normal Subjects from Infancy to Adulthood". Pediatrics 39: 713, 1967.
- 219.- Weil W.B., Bailie M.D.: "Fluid and Electrolyte Metabolism in Infants and Children: An unified Approach". Grune-Stratton III Fifth Avenue, New York 1977.
- 220.- Weimberg J., Weitzman R., Zakauddin S., Leake R.: "Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone in a Premature Infant". J. Pediatr. 90: 111, 1977.
- 221.- Weitzman R., Fischer D., Distefano III J., Bennet C.M.: "Episodic Secretion of Arginine Vasopressin". Am.J. Physiol. 233: E32, 1977.

- 222.- Weyl S., Valtin H.: "Evidence for the Synthesis of Oxytocin and Vasopressin in Separate Neurons". *Nature* 214: 314, 1967.
- 223.- Whalley P., Pritchard J.: "Oxytocin and Water Intoxication". *Jama*. 186: 601, 1963.
- 224.- White M., Fetner C.: "Treatment of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone with Lithium Carbonate". *N. Engl. J. Med.* 292:390, 1975.
- 225.- Wilkening R.: "Etiology of Hyponatremia". *J. Pediat.* 91: 1026, 1977.
- 226.- Williams S.C., Swanson A.G., Chapman J.: "Brain Swelling with Acute Purulent Meningitis: Report of Treatment with Hypertonic Intravenous Urea". *Pediatrics* 34: 220, 1964.
- 227.- Wilson G., Edelman I., Brooks L., Myrden J., Harken D., Moore F.: "Metabolic Changes Associated with Mitral Valvuloplasty". *Circulation* 9: 199, 1954.
- 228.- Wood P.: "Polyuria in Paroxysmal Tachycardia and Paroxysmal - Atrial Flutter and Fibrillation". *Brit. Heart J.* 25: 273, 1963.
- 229.- Young D., Pan Y., Guyton A.: "Control of Extracellular Sodium - Concentration by Antidiuretic Hormone-Thirst Feedback Mechanism". *Am. J. Physiol.* 232: R 145, 1977.

- 230.- Zehr J., Johnson J., Moore W.: "Left Atrial Pressure, Plasma Osmolality and ADH Levels in the Unanesthetized ewe". Am. J. Physiol. 217: 1672, 1969.
- 231.- Zehr J., Howe A., Tsakiris A., Rastelli G.C., McGoon D.T., - Segar W.: "ADH Levels Following Nonhypotensive Hemorrhage in Dogs with Chronic Mitral Stenosis". Am. J. Physiol. 221: 312, 1971.
- 232.- Zimmerman E.A., Robinson A.G., Husain K., Acosta M., Frantz A., Sawyer W.H.: "Neurohypophysial Peptides in the Bovine Hypothalamus: The Relationship of Neurophysin I to Oxytocin and Neurophysin II to Vasopressin in Supraoptic and Paraventricular Regions". Endocrinol. 95: 931, 1974.
- 233.- Zimmerman E.A., Carmel P.W., Husain M.H., Ferin M., Tannenbaum M., Frantz A., Robinson A.G.: "Vasopressin and Neurophysin: - High Concentration in Monkey Hypophyseal Portal Blood". Science. 182: 925, 1973.

